

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI

TOIMETISED

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

600

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893.a. VIHK 600 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ В 1893.g.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ

ТАРТУ 1982

Редакционная коллегия:

Л.Х.Алликметс (отв. ред.), А.М.Жарковский, Л.С.Мехилане,
Л.Б.Нурманд, Ю.М.Саарма.

© Тартуский государственный университет, 1982

Ученые записки Тартуского государственного университета.

Выпуск 600.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Труды по медицине.

На русском языке.

Резюме на английском языке.

Тартуский государственный университет.

СССР, 202400, г.Тарту, ул.Пяясола, 14.

Ответственный редактор Л. Алликметс.

Корректоры И. Пауска, Э. Рахи.

Подписано к печати 29. 01. 1982.

МВ 02976

Формат 60х90/16.

Бумага писчая.

Машинопись. Ротапринт.

Учетно-издательских листов 7,37.

Печатных листов 8,75.

Тираж 600.

Заказ № 102.

Цена 1 руб. 10 коп.

Типография ТГУ, СССР, 202400, г.Тарту, ул.Пяясола, 14.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ

ДЕЙСТВИЕ ХОЛИН- И ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СИНДРОМ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ВЫЗВАННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Л.Х. Алликметс, А.М. Жарковский, А.М. Нурк
Кафедра фармакологии

После отмены длительного введения нейролептиков развивается синдром гиперчувствительности дофаминовых (ДА) рецепторов в центральной нервной системе /2, 3, 4, 14, 15/. Этот синдром в экспериментах на крысах и морских свинках наблюдается в течение 10--25 дней после отмены нейролептика в зависимости от типа препарата и продолжительности введения /2, 3, 15, 16/. Гиперчувствительность ДА рецепторов особенно быстро развивается на уровне стриатума /7/. Сопоставление экспериментальных и клинических данных позволяет предположить, что изменения чувствительности рецепторов, наблюдаемые при длительном введении нейролептиков подопытным животным, моделируют динамику экстрапирамидных расстройств при лечении больных шизофренией /3, 4/. В частности, гиперкинезы отмены и поднятая дискинезия тесно связаны с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов /6, 15, 17/. До настоящего времени, за исключением нескольких работ /6, 8, 11/, нет экспериментальных данных о влиянии различных фармакологических веществ на развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. Электрофизиологическими, фармакологическими, биохимическими и гистохимическими исследованиями показано, что нигростриатная ДА-ергическая система тесно связана с холин- и ГАМК-ергическими системами, равновесие между которыми в значительной степени определяют поведенческие эффекты дофаминиметиков и дофаминоблокаторов (нейролептиков). В свете этих данных представлялось важным выяснить влияние веществ, изменяющих активность холин- и ГАМК-ергической системы, на развитие толерантности и гиперчувствительности дофаминовых рецепторов при длительном введении специфического нейролептика галоперидола.

Методы исследования

Опыты проводились на крысах самцах линии Вистар массой 150--210 г, разделенных на группы по 12--14 животных в каждой. Животным в течение 10 дней один раз в день вводили галоперидол 1 мг/кг в/бр или галоперидол вместе с изучаемыми веществами. Спустя 30, 60, 90 и 120 мин. после введения определяли каталепсию по десятибалльной шкале, где: 1 -- животное остается неподвижным на открытой площадке, 2 -- животное удерживается передними лапами на бруске высотой 4 см, 3 -- животное удерживается передними лапами на бруске высотой 7 см, 4 -- животное удерживается передними и задними лапами на параллельных брусках, на расстоянии 10 см. Каждый тест считался положительным, если крыса оставалась неподвижной в течение 10 сек. Максимальное число баллов для одной крысы составляло 10. Спустя 1,5 часа после первого и последнего введения часть крыс в каждой группе забивалась декапитацией, на холоде выделяли стриатум и части лимбической системы и определялось содержание дофамина (ДА) и его метаболитов: гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) по методу, описанному ранее /9/ с помощью флуоресцентного спектрофотометра MPF-3A фирмы "Хитачи".

Оставшимся животным (6 животных в группе) спустя 5 дней после отмены галоперидола и изучаемых веществ вводили стимулятор дофаминовых рецепторов апоморфин (1 мг/кг) и спустя 15, 30, 45, 60 и 75 мин. определяли интенсивность апоморфной стереотипии в баллах /3/.

В опытах применяли следующие вещества: антихолинэстеразное вещество физостигмин (0,5 мг/кг), холиноблокатор пироклол (3 мг/кг), производные ГАМК фенибут (100 мг/кг) и пирацетам (100 мг/кг), производное бензодиазепина -- диазепам (2,5 мг/кг). Все вещества вводились внутривенно, одновременно с галоперидолом в течение 10 дней.

Результаты исследования

Десятидневное введение галоперидола не вызывало повышения толерантности к его каталептогенному эффекту. Скорее наоборот, в отдельных опытах наблюдалось даже усиление ка-

талаптогенного эффекта (табл. 1). Как показали наши предыдущие исследования /1, 4/, стабильное понижение катаlepsии наблюдается не ранее 20—24 дня хронического введения галоперидола.

Однако повышение концентрации метаболитов ДА в стриатуме спустя 1,5 часа после последнего введения было значительно уменьшено по сравнению с однократным введением. Такое снижение свидетельствует о развитии т.н. скрытой толерантности, проявляющейся в уменьшении влияния вещества на метаболизм ДА, без явных изменений в поведенческих эффектах.

После отмены галоперидола апоморфин вызывал достоверно более сильную стереотипию, чем в контроле, что указывает на повышение чувствительности дофаминовых рецепторов к агонистам (табл. 2).

Однократное введение галоперидола с физостигмином вызывало более сильную катаlepsию, чем у крыс, получавших только галоперидол. При хроническом введении комбинации этих веществ развивалась выраженная толерантность к катаlepsии (табл. 1). Следует отметить, что длительное введение галоперидола с физостигмином вызывало меньшие изменения в метаболизме дофамина, чем при введении одного галоперидола (табл. 3). В лимбических структурах даже наоборот, после длительного введения отмечалось некоторое повышение концентрации метаболитов ДА по сравнению с однократным введением. Десятидневное введение галоперидола с физостигмином вызывало большую гиперчувствительность рецепторов по сравнению с животными, получавшими нейролептики, о чем свидетельствовало усиление апоморфиновой стереотипии (табл. 2).

Холиноблокатор циклодол при однократном введении выражено устранял галоперидоловую катаlepsию, однако, при хроническом введении этот антагонизм сильно ослаблялся (табл. 1), вероятно, вследствие развития толерантности к холиноблокирующему эффекту. Вероятно, этим можно объяснить тот факт, что после хронического введения нейролептика вместе с холиноблокаторами катаlepsия была гораздо интенсивней по сравнению с однократным введением.

Введение холиноблокатора вместе с галоперидолом не влияло на динамику концентрации ГВК и ДОФУК и не изменяло гиперчувствительность ДА рецепторов после отмены нейролептика (табл. 2, 3). Среди ГАМК-ергических веществ (фенибут, диацетам, диазепам), только диазепам, вводимый совместно с

Таблица I

Галоперидоловая (ГАЛ I мг/кг) каталепсия (в баллах) после однократного и 10-дневного хронического введения крысам самцам совместно с холинергическими веществами. Приведены средние арифметические и доверительные границы к ним при $P < 0,05$

Вещество, доза	Острое хронич.	Время в минутах определения каталепсии после введения веществ				
		30	60	90	120	180
Контроль: галоперидол I мг/кг	I-ый день	$4,3 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,4$	$10,0 \pm 0,0$
	10-ый день	$8,9 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,7$
ГАЛ + физостигмин 0,5 мг/кг	I-ый день	$8,8 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,8$	$9,6 \pm 0,2$
	10-ый день	$6,7 \pm 0,7$	$4,3 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,0$	$7,2 \pm 1,0$	$8,1 \pm 0,8$
Контроль: галоперидол 1мг/кг	I-ый день	$8,6 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,0$
	10-ый день	$6,5 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,7$
ГАЛ + циклодол 3 мг/кг	I-ый день	$1,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,4$	$4,1 \pm 1,1$
	10-ый день	$1,7 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,0$	$4,0 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,7$
Циклодол		$1,0 \pm 0,5$	$0,8 \pm 6$	$2,4 \pm 1,5$	$1,4 \pm 1,4$	$3,4 \pm 2,0$

Таблица 2

Интенсивность апоморфиновой (1 мг/кг) стереотипии в баллах на 5-ый день после отмены 10-дневного введения галоперидола (ГАЛ) и галоперидола совместно с изучаемыми веществами

Вещество, доза	Время в минутах после введения апоморфина		
	15	30	60
Контроль: физ. раствор	1,14±0,26	1,86±0,26	0,86±0,34
Галоперидол 1 мг/кг	1,86±0,15*	2,50±0,46*	1,00±0,32
ГАЛ + физостигмин (0,5 мг/кг)	2,30±0,29*§	3,29±0,36*§	2,0±0,31*§
ГАЛ + циклодол (3 мг/кг)	1,92±0,17*	2,60±0,17*	1,12±0,14
Контроль: физ. раствор	1,50±0,34	1,83±0,40	0,17±0,17
Галоперидол (1 мг/кг)	3,0±0,26*	3,23±0,23*	1,33±0,49*
ГАЛ + фенибут (50 мг/кг)	3,25±0,22*	3,20±0,32*	1,40±0,52*
ГАЛ + пираретам (1000 мг/кг)	2,83±0,17*	2,67±0,60*	1,67±0,56*
ГАЛ + Н-2 (300 мг/кг)	2,9 ±0,63*	2,31±0,56*	2,4±0,40*
ГАЛ + диазепам (2,5 мг/кг)	2,33±0,33*	2,17±0,40*§	1,17±0,48*

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем;

§ — $P < 0,05$ по сравнению с крысами, получавшими галоперидол.

галоперидолом, уменьшал развитие толерантности и гиперчувствительности животных к апоморфину (табл. 3). Толерантность не развивалась к каталептогенному эффекту. При одновременном введении диазепама и пираретама с галоперидолом каталепсия усиливалась (табл. 4).

Следует отметить, что в контрольных опытах хроническое введение фенибута и пираретама также увеличивало концентрацию метаболитов ДА (табл. 5).

Таблица 3

Влияние однократного и хронического (10 дней) совместного введения веществ анализаторов и галоперидола на содержание гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диокси-фенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме крыс

Вещество, доза	Длительность введения	ГВК	Однокр. хронич.	ДОФУК	Однокр. хронич.
Контроль		0,50±0,02		0,90±0,04	
Галоперидол 1 мг/кг	однокр. 10 дней	3,21±0,20 1,78±0,10	1,8	3,48±0,32 2,59±0,12	1,3
Галоперидол + фizio- стигмин 0,5 мг/кг	однокр. 10 дней	3,25±0,11 2,20±0,14	1,5	3,70±0,18 2,15±0,24	1,7*
Галоперидол + цик- лодол 3 мг/кг	однокр. 10 дней	2,96±0,09 1,86±0,14	1,6	3,29±0,42 2,44±0,17	1,4
Галоперидол + фе- нибут 50 мг/кг	однокр. 10 дней	4,18±0,26 3,63±0,14	1,2*	3,30±0,10 3,82±0,23	0,86*
Галоперидол + пи- рацетам 1000 мг/кг	однокр. 10 дней	3,71±0,23 2,28±0,17	1,6	- -	
Галоперидол + ди- азепам, 2,5 мг/кг	однокр. 10 дней	3,65±0,18 1,75±0,11	2,1	- -	

* — $P < 0,05$

Таблица 4

Галоперидоловая (ГАЛ I мг/кг) каталепсия (в баллах) после однократного хронического введения крысам самцам совместно с ГАМК-ергическими веществами. Приведены средние арифметические и доверительные границы к ним при $P < 0,05$

Вещество, доза	Острое хронич.	Время в минутах определения каталепсии после введения веществ				
		30	60	90	120	180
Контроль: галоперидол I мг/кг	I-ый день	$8,6 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,0$
	10-ый день	$6,5 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,7$	$6,9 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,7$
ГАЛ + фенибут 50 мг/кг	I-ый день	$8,3 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,5$	$9,7 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,7$
	10-ый день	$5,5 \pm 1,0$	$7,6 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,5$
Контроль: палоперидол I мг/кг	I-ый день	$3,0 \pm 0,2$	$4,8 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,8$	$7,4 \pm 0,9$	$8,0 \pm 0,7$
	10-ый день	$6,3 \pm 1,1$	$8,4 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,9$
ГАЛ + пирацетам 1000 мг/кг	I-ый день	$3,0 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,9$	$8,7 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,8$
	10-ый день	$6,3 \pm 0,8$	$7,2 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,0$
ГАЛ + диазепам 2,5 мг/кг	I-ый день	$1,3 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,7$	$3,0 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,1$	$4,8 \pm 0,8$
	10-ый день	$6,8 \pm 0,9$	$8,5 \pm 0,9$	$9,1 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,5$	$8,2 \pm 1,2$

Таблица 5

Влияние хронического введения (10 дней) веществ-анализаторов на содержание гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме крыс. Достоверные различия с контролем при $P < 0,05$ обозначены *

Вещество, доза	ГВК мкг/г	ДОФУК мкг/г
Контроль	$0,46 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,04$
Физостигмин 0,5 мг/кг	$0,52 \pm 0,10$	$0,76 \pm 0,06$
Циклодол 3 мг/кг	$0,50 \pm 0,10$	$0,68 \pm 0,05$
Контроль	$0,50 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,04$
Фенмбут 50 мкг/кг	$0,89 \pm 0,14^*$	$1,27 \pm 0,15^*$
Пирацетам 1000 мг/кг	$0,63 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,07$
Диазепам 2,5 мг/кг	$0,75 \pm 0,08^*$	$1,38 \pm 0,23^*$

Обсуждение результатов

Как показывают результаты опытов, развитие толерантности и гиперчувствительности рецепторов при длительном введении нейролептиков в значительной степени изменяются при совместном введении веществ, влияющих на холинергические процессы. Особенно явно это прослеживается в опытах с физостигмином. Однократное введение этого вещества усиливает эффекты нейролептиков, а при хроническом введении физостигмин способствует более быстрому развитию поведенческой толерантности и усиливает гиперчувствительность дофаминовых рецепторов после отмены нейролептиков. Как показано различными авторами, холинергическая стимуляция на фоне нейролептика вызывает блокады дофаминергической системы /5, 10, 11, 12/. Можно предположить, что это добавочное угнетение приводит к усилению компенсаторной реакции — повышению чувствительности дофаминовых рецепторов. Полученные данные не противоречат клиническим наблюдениям об эффективности физостигмина и других холиномиметиков при дискинезиях и гиперкинезах, вызванных нейролептиками, поскольку в клинике эти вещества вводились уже на фоне развившейся гиперчувствительности рецепторов /6/.

Однократное введение циклодола, напротив, выражено

угнетает катализацию, причем при длительном введении этот угнетающий эффект исчезает. Это, по-видимому, связано с повышением толерантности к холиноблокирующему эффекту вещества /II/. Кроме того, как показано другими авторами /II, I2/, длительное введение холиноблокаторов сенситбилизирует дофаминовые рецепторы к нейролептикам.

Введение циклодола мало влияет на апоморфинную стереотипию, что соответствует данным о малой эффективности холиноблокаторов при расстройствах гиперкинетического типа /6/.

Среди ГАМК потенцирующих веществ только диазепам выражено препятствует развитию толерантности и гиперчувствительности дофаминовых рецепторов. По-видимому, этот эффект диазепама не связан с его влиянием на дофаминергическую систему, поскольку изменения в метаболизме ДА при длительном введении диазепама и галоперидола мало отличаются от изменений, вызываемых введением одного галоперидола. Можно предполагать, что модулирующий эффект диазепама на чувствительность дофаминовых рецепторов опосредуется через комплекс бензодиазепиновых ГАМК-рецепторов, обнаруженных в ЦНС /17/.

Заключение

Хроническое 10-дневное введение физостигмина совместно с галоперидолом способствует более быстрому развитию поведенческой толерантности к галоперидолу и усиливает гиперчувствительность дофаминовых рецепторов после отмены нейролептика. Холиноблокаторы при хроническом введении не изменяют адаптационных процессов к введению нейролептиков. Диазепам препятствует развитию толерантности и гиперчувствительности дофаминовых рецепторов при длительном введении нейролептиков.

Литература

- Г. Алликметс Л.Х., Жарковский А.М., Оттер М.Я., Хинрикус Т.Х. Повышение толерантности дофамин- и серотонинергической систем при хроническом введении галоперидола и левомепромазина. — Журн. Высш. нерв. деят., 1979, 29, вып. 5, 1067—1070.

2. Жарковский А.М., Ряго Л.К., Арро А.Г. Изменение чувствительности дофаминовых и серотониновых рецепторов после хронического введения хлорпромазина. — Журн. высш. нерв. деят., 1980, 30, вып. I, 165--168.
3. Allikmets, L.H., Stanley, M., Gershon, S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. — *Life Sci.*, 1979, 25, 165-170.
4. Allikmets, L.H., Zarkovsky, A.M., Nurk A.M. Changes in catalepsy and receptor sensitivity following neuroleptic treatment. — *J. Pharmacol.*, 1981 (in press.).
5. Anden, N.-E. Dopamine turnover in the corpus striatum and the limbic system after treatment with neuroleptic and anti-acetylcholine drugs. — *J. Pharm. Pharmac.*, 1972, 24, 905-906.
6. Barany, S., Gunne, L.-M. Pharmacological modification of experimental tardive dyskinesia. — *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1979, 45, 107-111.
7. Bowers, M.B., Rozitis, A. Brain homovanillic acid regional changes over time with antipsychotic drugs. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, v. 39, 109-115.
8. Christiansen, A.V., Arnt, J. Scheel-Krüger, J. Decreased antistereotypic effect of neuroleptics after additional treatment with benzodiazepine, a GABA agonist or an anticholinergic comporend. — *Life Sci.*, 1979, 24, 1395-1402.
9. Earley, C.J., Leonard, B.B. Isolation and assay of nor-adrenaline, dopamine, 5-hydroxy-tryptamine, and several metabolites from brain tissue using disposable bio-rad columus packed with Sephadex 6-10. — *J.Pharmacol.,Meth.*, 1978, 1, 67-79.
10. Fuller, R.W., Snoddy, H.D., Molloy, B.B. Effect of cholinomimetic drugs in combination with amfonelic acid or spiperone on the concentration of 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid in rat brain. — *Pharmacol. Res. Comm.* 1978, 10, 229-233.
11. Gianutsos, G. Altened pilocarpine - or chlorpromazine-induced catalepsy after long-term treatment with cholinergic drugs. — *Psychopharmacology*, 1979, 66, 121-125.
12. Lassen, J. Buus Inhibition of Apomorphine-induced climbing in mice by cholinergic drugs and neuroleptics. — *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1979, 45, 161-165.

13. Muller, P., Seemen, P. Neuroleptics: relation between cataleptic and anti-turning actions, an role of the cholinergic system. - J. Pharm. Pharmac., 1974, 26, 981-984.
14. Schelkunov, E.L. Adrenergic effects of chronic administration of neuroleptics. - Nature, 1967, 214, N° 3094, 1210-1212.
15. Smith, R.C., Davis, G.M. Behavioral supersensitivity to apomorphine and amphetamine after chronic high dose haloperidol treatment. - Psychopharmacol. communications, 1975, 1, 285-293.
16. Tarsy, G., Baldessarini, R.J. Behavioural supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. - Neuropharmacology, 1974, 13, 927-940.
17. Tallman, J.E., Thomas, J.W., Gallager, D.W. GABA-ergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity. - Nature, 1978, 274, 383-385.

THE EFFECT OF CHOLIN- AND GABA-ERGIC COMPOUNDS
ON THE NEUROLEPTIC WITHDRAWAL ELICITED HYPERSENSITIVITY
OF DOPAMINE RECEPTORS

L.H. Allikmets, A.M. Zharkovsky, A.M. Nurk

S u m m a r y

In experiments on male Wistar rats the adaptive changes to chronic (10-days) injection of haloperidol were studied. Catalepsy, apomorphine stereotypy and dopamine turnover (DA, HVA, DOPAC) were used to study processes in dopaminergic neuromediator systems. After chronic haloperidol (1 mg/kg i. p.) the hypersensitivity of dopamine receptors was found. Simultaneous with haloperidol chronic injection of physostigmine increased the dopamine receptors hypersensitivity, whereas the tolerance to cataleptogenic action of haloperidol was more pronounced than in haloperidol control. m-cholinoblocking drug cycloclodol did not change the adaptive processes to chronic haloperidol. Chronic diazepam prevented the development of tolerance and hypersensitivity of dopamine receptors to neuroleptics. GABA-ergic compounds phenibut and piracetam did not influence the adaptive processes to chronic haloperidol.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АПОМОРФИНА — НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИХ МЕХАНИЗМОВ

Э.Э. Васар, Л.К. Ряго

Кафедра фармакологии и физиологии

Считается, что вызванные апоморфином (АПО) поведенческие эффекты — стереотипия и агрессивность связаны со стимуляцией дофаминовых (ДА) рецепторов /13, 15/. Однако сходное повышение внутривидовой агрессивности у крыс самцов развивается после отмены длительного введения транквилизаторов бензодиазепинового ряда /4/ и опиатных анальгетиков /14/. Введение малых доз АПО животным, зависимым от морфина, вызывает гиперагрессивность /14/ и заметно усиливает спонтанную агрессивность после отмены морфина /6/. В.П. Ведерников /16/ установил, что АПО в отличие от других ДА-миметиков антагонизирует анальгетическому эффекту морфина. Нашими предыдущими исследованиями выявлено, что ведущим звеном в развитии апоморфиновой агрессивности является угнетение АПО активности эндогенной опиатной системы /2, 3/. В настоящем сообщении приводятся данные о том, что развитие спонтанной агрессивности крыс самцов при длительном введении АПО реализуется через два разных нейрохимических механизма — стимуляцию дофаминовых и блокаду опиатных рецепторов.

Методика

1. Поведенческие опыты проводились на 300 крысах самцах линии Вистар весом 250—300 г, разделенных на группы по 10 животных в каждой. В поведенческих и биохимических опытах исследовались следующие вещества: апоморфин (0,5 мг/кг п/к), морфин (1,0—5,0 мг/кг п/к), галоперидол (0,01—0,05 мг/кг в/бр) и налорфин (2,5 мг/кг п/к). Все вещества растворяли в 0,9% растворе хлорида натрия и вводили в объеме 2 мл/кг. АПО и галоперидол (0,2 мг/кг) вводились как однократно, так и хронически в течение 14 дней, два раза в день. На 1, 4, 7, 14-й день их курсового введения определяли поведенческие эффекты АПО — анальгезию, стерео-

типии и агрессивность. Другие вещества (морфин, диазепам, налорфин) применялись только однократно. На крысах, которым в течение двух недель вводился АПО, по окончании хронического введения исследовали влияние однократной инъекции морфина, диазепама, галоперидола и налорфина на апоморфиновую агрессивность и стереотипию. Диазепам, морфин и налорфин во всех случаях вводились за 30 мин. до АПО. Инъекции галоперидола проводили за 60 мин. до АПО.

Определение порога болевой чувствительности в вольтх проводили по методике электрической стимуляции хвоста крысы /9/. Критерием порога болевой чувствительности служила реакция вокализации у крыс во время электрического раздражения. Оценку интенсивности стереотипии и агрессивности проводили при помощи специально разработанных шкал в баллах /7, 10/.

Биохимические опыты. Опыты проводились на 150 крысах самцах линии Вистар. Содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА) и метаболитов ДА гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксибензилуксусной кислоты (ДОБУК) определяли в стрипатуме и лимонических структурах по методике Barley и Leonard /12/. Методика Surzon и Green /11/ была использована для определения серотонина (5-ОТ) и его главного метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в заднем мозге. Все биохимические исследования проводились при помощи флуоресцентного спектрофотометра МРФ-2А фирмы "Хитачи".

Результаты всех поведенческих и биохимических исследований обрабатывались статистически с использованием t -теста Стьюдента /1/.

Результаты исследования

При однократном введении крысам АПО вызывал, кроме стереотипии, значительное повышение порога болевой чувствительности. При хроническом введении АПО это повышение порога менялось с постепенным его снижением. Развитие толерантности к анальгетическому эффекту АПО при длительном введении хорошо коррелировало с возникновением агрессивных реакций у крыс. Как и снижение анальгетического эффекта, агрессивность достигала максимума к 7—10 дню введения АПО. Галоперидол в дозе 0,2 мг/кг при однократном введении также несколько повышал порог болевой чувствительности. Этот эф-

Таблица I

Изменения поведенческих эффектов апоморфина (анальгезии, стереотипии и агрессивности) при длительном введении (14 дней 0,5 мг/кг, два раза в день) и влияние совместного длительного введения галоперидола (0,2 мг/кг) на эффекты АПО. Определение агрессивности и анальгезии проводили на разных группах животных спустя 20 мин. после введения АПО

Дни введения	Эффекты	Физ. ра- створ	АПО	АПО+га- лопери- дол	Галопе- ридол
I	Анальгезия	21±3,6	51±4,4	45±4,2	46±3,5
	Стереотипия	0	2,8±0,4	0	0
	Агрессивн.	0	0,4±0,3	0	0
4	Анальгезия	21±4,2	60±3,8	42±3,8	34±4,8
	Стереотипия	0	2,4±0,4	0	0
	Агрессивн.	0	1,0±0,5	0	0
7	Анальгезия	18±3,6	36±5,2	41±4,3	34±4,2
	Стереотипия	0	2,2±0,5	0	0
	Агрессивн.	0	2,6±0,5	0	0
10	Анальгезия	21±3,4	28±5,2	49±4,8	32±3,6
	Стереотипия	0	2,4±0,4	0	0
	Агрессивн.	0	3,1±0,5	0	0
14	Анальгезия	25±4,8	31±4,3	43±6,3	31±3,2
	Стереотипия	0	2,0±0,5	0	0
	Агрессивн.	0	3,2±0,5	0	0

Таблица 2

Влияние однократного введения морфина (2,5 мг/кг), диазепама (1,0 мг/кг), налорфина (2,5 мг/кг), морфина + налорфина и диазепама + налорфина на биохимические эффекты длительного введения АПО (14 дней, 0,5 мг/кг, два раза в день). Определение НА, ДА, ГВК, ДОФУК, 5-ОТ и 5-ОИУК проводилось через 20 мин. после последнего введения АПО. Приведены содержания в мкг/г ткани мозга крысы (для ГАМК мк молях/г ткани). Статистические различия от группы АПО+физ. раствор: * -- $p < 0,05$, ** -- $p < 0,01$

Структура мозга		Физ. раствор	АПО+физ. раствор	АПО+морфин	АПО+диазепам	АПО+налорфин	АПО+морфин +налорфин	АПО+диазепам+налорфин
НА	Стриатум	0,23±0,02	0,20±0,02	0,23±0,01	0,25±0,02	0,21±0,02	0,20±0,1	0,21±0,02
	Лимб. стр.	1,06±0,08	0,84±0,12	0,70±0,12	0,50±0,02*	0,42±0,03**	0,48±0,06*	0,55±0,03*
ДА	Стриатум	8,17±0,50	7,64±0,45	8,61±0,38	7,34±0,63	8,51±0,56	7,22±0,28	7,65±0,43
	Лимб. стр.	5,34±0,30	5,74±0,35	7,58±0,20**	5,31±0,46	6,96±0,40*	7,05±0,26*	5,56±0,52
ГВК	Стриатум	0,71±0,06	0,46±0,04	0,49±0,07	0,63±0,05*	0,65±0,08*	0,48±0,06	0,63±0,08
	Лимб. стр.	0,66±0,08	0,40±0,06	0,44±0,07	0,21±0,08*	0,50±0,04	0,66±0,09*	0,47±0,08
ДОФУК	Стриатум	0,71±0,02	0,48±0,04	0,41±0,03	0,43±0,06	0,45±0,04	0,53±0,05	0,39±0,04
	Лимб. стр.	1,57±0,19	1,23±0,07	1,22±0,13	0,71±0,07**	1,11±0,06	1,00±0,07*	0,85±0,06*
5-ОТ	Задний мозг	1,54±0,19	0,66±0,09	1,18±0,16*	0,58±0,05	1,38±0,21	0,72±0,10	0,42±0,04*
5-ОИУК	Задний мозг	0,53±0,06	0,57±0,08	1,19±0,18**	0,82±0,09	0,95±0,13*	1,33±0,18**	0,93±0,12*

фект при длительном введении несколько уменьшался (развитие толерантности). Совместное двухнедельное введение галоперидола и АПО полностью блокировало развитие апоморфиновой стереотипии, а также противодействовало развитию толерантности к анальгетическому эффекту как АПО, так и галоперидола (табл. I).

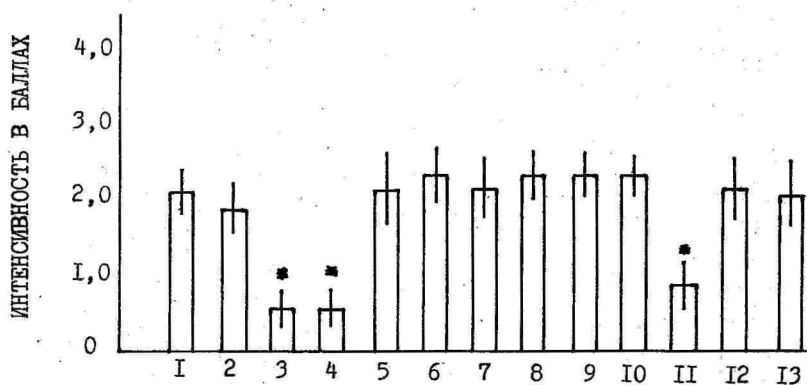
Введение галоперидола животным, сенсibilизированным длительным введением АПО, вызвало достоверное угнетение агрессивности лишь в дозах, заметно снижающих интенсивность стереотипии (рис. I). Морфин (2,5--5,0 мг/кг) подавлял агрессивность, не влияя при этом на стереотипию. Диазепам, подобно морфину, вызывал избирательное угнетение агрессивности в дозе 1,0 мг/кг. Налорфин (2,5 мг/кг), который существенно не влиял на поведенческие эффекты АПО, полностью устранял антиагрессивное действие морфина и диазепама.

Введение морфина (2,5 мг/кг) перед АПО (табл. 2) заметно повышало содержание ДА в лимбических структурах, а также 5-ОТ и 5-ОИУК в заднем мозге. Диазепам в отличие от морфина повышал достоверно ГВК в стриатуме и существенно уменьшал содержание НА и обоих метаболитов ДА в лимбических структурах. Налорфин действовал частично подобно морфину (повышал ДА в стриатуме и лимбических структурах, а 5-ОТ и 5-ОИУК в заднем мозге), а частично диазепаму (понижал НА в лимбических структурах и повышал ГВК в стриатуме). Налорфин устранял или существенно изменял биохимические эффекты морфина и диазепама. Особенно это касается изменений в содержании метаболитов ДА в лимбических структурах и 5-ОТ в заднем мозге.

Обсуждение результатов

Результаты настоящего исследования показывают, что к анальгетическому действию АПО развивается толерантность и параллельно со снижением порога болевой чувствительности развивается гиперагрессивность. Галоперидол, блокатор ДА рецепторов, угнетает эту гиперагрессивность лишь в дозах, устраняющих стереотипию. При совместном введении галоперидола (0,2 мг/кг) с АПО стереотипия устраняется, однако, оба вещества противодействуют снижению порога болевой чувствительности, наблюдаемому при хроническом введении как АПО, так и галоперидола. Эти данные свидетельствуют о том, что

А. СТЕРЕОТИПИЯ



Б. АГРЕССИВНОСТЬ

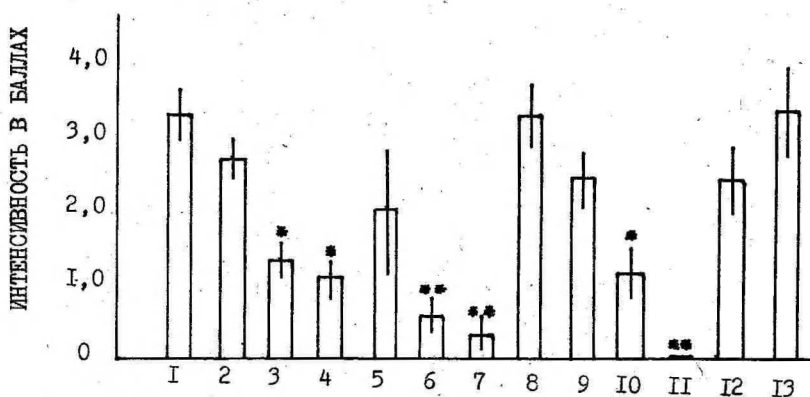


Рис. 1. Влияние однократного введения галоперидола, морфина, диазепама и налорфина на стереотипию и агрессивность, вызванные длительным введением (14 дней, 2 раза в день) апоморфина (0,5 мг/кг) у крыс.

Приведены средние величины интенсивности стереотипии и агрессивности в баллах и стандартные ошибки к ним спустя 20 мин. после последней инъекции апоморфина в контроле и на фоне психотропных веществ: I - контроль; 2 - галоперидол 0,01 мг/кг; 3 - галоперидол 0,025 мг/кг; 4 - галоперидол 0,05 мг/кг; 5 - морфин 1,0 мг/кг; 6 - морфин 2,5 мг/кг; 7 - морфин 5,0 мг/кг; 8 - морфин 2,5 + налорфин 2,5 мг/кг; 9 - диазепам 0,5 мг/кг; 10 - диазепам 1,0 мг/кг; 11 - диазепам 2,5 мг/кг; 12 - диазепам 1,0 + налорфин 2,5 мг/кг; 13 - налорфин 2,5 мг/кг. Статистические отличия от контроля: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$.

развитие толерантности к анальгетическому эффекту АПО связано с длительной стимуляцией ДА рецепторов. Избирательное угнетающее влияние диазепама и морфина на апоморфиновую агрессивность указывает на существование и недофаминергических механизмов в действии АПО. Исследование Г.В. Морозова и соавт. /5/ свидетельствует о том, что АПО является блокаторм опиатных рецепторов. Нам установлено, что длительное введение АПО усиливает поведенческие эффекты антагониста опиатных рецепторов налорфина /3/. Как показывают исследования Amir и соавт. /8/, длительное введение опиатных антагонистов может быть причиной повышения чувствительности моноаминергических систем мозга. Избирательное угнетающее влияние морфина и диазепама на апоморфиновую агрессивность, по-видимому, связано с подавлением вызванной АПО гиперчувствительности нейромедиаторных систем мозга. В пользу этого мнения свидетельствуют, во-первых, антагонизм налорфина к антиагрессивному действию морфина и, во-вторых, устранение налорфином вызванных морфином и диазепамом изменений в метаболизме моноаминов.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. Васар Э.Э., Харковский А.М. Анализ механизмов поведенческих эффектов апоморфина. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1980, II7—II9.
3. Васар Э.Э. Апоморфиновая гиперагрессивность — роль дофаминергической и эндогенной опиатной системы: — В кн.: Тезисы IX межреспубликанской конференции молодых ученых. М., 1981, 7—8.
4. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л. Характеристика и нейромедиаторные механизмы "синдрома отдачи", возникающего после прекращения длительного введения бензодиазепинов. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1980, 75—76.
5. Морозов Г.В., Памченко Л.Ф., Анохина И.П., Балашов А.М., Векшина Н.Л., Брусов О.С. Влияние апоморфина на опиатные рецепторы головного мозга крыс. — Бюлл. эксперимент. биол. и мед., 1980, 90, 566—568.

6. Нурк А.М., Алликметс Л.Х., Стенли М. Синдром отмены морфина у крыс и действие хронического введения лития. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1980, 96—98.
7. Allikmets, L.H., Stanley, M., Gershon, S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. — *Life Sci.*, 1979, 25, 165-170.
8. Amir, S., Blair, R., Amit, Z. Increased amphetamine potency following chronic naltrexone administration in rats. — *Life Sci.*, 1977, 25, 1407-1412.
9. Carroll, M.N., Lim, R.K. Observations on the neuropharmacology of morphine and morphine-like analgesics. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, 125, 383-403.
10. Costall, B., Naylor, R.I. Stereotyped and circling behavior induced by dopaminergic agonist after lesions of the midbrain raphe nucleid. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, 29, 206-222.
11. Curzon, G., Green, A.R. Rapid method for the determination of 5-hydroxy-tryptamine and 5-hydroxyindolacetic acid in small regions of rat brain. — *Br. J. Pharmacol.*, 1970, 39, 653-655.
12. Barley, C.I., Leonard, B.E. Isolation and assay of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxy-tryptamine and several metabolites from brain tissue using disposable Bio-Rad Columns packed with Sephadex g-10. — *J. Pharmac. Methods*, 1978, v. 1, p. 67-79.
13. Ernst, A.M., Smelik, P.G. Site of action of dopamine and apomorphine on compulsive gnawing behavior in rats. — *Experientia*, 1966, 12, 837-838.
14. Gianutsos, G., Lal, H. Narcotic analgesics and aggression Mod. — *Prob. Psychopharmacol (BASEL)*, 1978, 13, 114-138.
15. Senault, B. Comportment d'agressivite intraspecificue induit par l'apomorphine chez le rat. — *Psychopharmacol.*, 1970, 10, 271-287.
16. Vedernikov, Y.P. Interaction of amphetamine, apomorphine and disulfiram with morphine and the role played by catecholamines in morphine analgesic action. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, 82, 59-64.

BEHAVIOURAL EFFECTS OF APOMORPHINE - NEUROPHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THEIR MECHANISMS

E.E. Vasar, L.K. Rāgo

S u m m a r y

In experiments on male Wistar rats it has been established that after long-term administration of apomorphine tolerance developed toward its analgesic effect. The development of hyperaggressiveness after long-term treatment with apomorphine was in correlation with the lowering of its analgesic action. Haloperidol antagonized these effects of apomorphine only in doses blocking stereotyped behavior. Selective antiaggressive activity of morphine and diazepam demonstrated the involvement of non-dopaminergic mechanisms in the action of apomorphine. Opiate antagonist, nalorphine, blocked anti-apomorphine effects of morphine and diazepam.

It is proposed that in the behavioural effects of long-term administration of apomorphine two different mechanisms could be involved 1) inhibition of the activity of the antinociceptive system by long-term stimulation of dopaminergic receptors, and 2) lowering of the activity of the endogenous opiate system that causes enhanced sensitivity in monoaminergic receptors.

ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА

Т.А. Жарковская

Лаборатория психофармакологии НИИОМП

Идея использовать ГАМК и ее производные для лечения патологических состояний возникла в 50—60 годах. Предпосылкой для синтеза и изучения ГАМК явились многочисленные данные о высокой физиологической активности самой ГАМК в синапсах центральной нервной системы /9/ и о роли ГАМК в регуляции поведения /16, 17/. В настоящее время уже известен ряд веществ, показавших в экспериментах на животных высокую физиологическую активность и с успехом используемых при различных психических и неврологических заболеваниях /5, 11, 12/. Так как, по данным некоторых авторов /9/, ГАМК действует в синапсах ЦНС в виде лактама — альфа-пирролидона, представляется интересным создание и изучение производных не только линейной формы ГАМК, но и ее лактама. Известно, что ГАМК и ее лактам плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому в настоящее время широко ведется синтез и изучение различных производных ГАМК, которые легко проникали бы через клеточные мембраны /6/. С этой целью на кафедре 2-го Московского медицинского института был синтезирован ряд соединений, представляющих собой кремнийсодержащие пирролидоны. Целью нашего исследования являлось изучение влияния полученных соединений на поведение и уровень биогенных аминов в мозге животных. В связи с тем, что в ряду производных ГАМК ранее были обнаружены вещества, обладающие транквилизирующими и седативными свойствами /10, 11, 12/, основное внимание было направлено на выявление транквилизирующей активности.

Методы исследования

Поведенческие опыты были проведены на белых мышах самцах и крысах обоего пола, разделенных на группы из 8—10 животных. Температуру тела определяли ректально при помощи

электротермометра. Анальгетический эффект определяли методом сжатия хвоста животного. О седативном действии вещества судили по степени угнетения ориентировочно-двигательной активности. Определение ориентировочно-двигательной активности проводили в актометре, пол которого был разделен на 4 сектора. Визуально подсчитывалось число пройденных секторов в течение трех минут и в течение этого времени определялось количество вставаний, т.е. вертикальный компонент ориентировочной реакции /2/. Для определения миорелаксирующего действия использовали тест вращающегося стержня. Подсчитывали число животных, удерживавшихся на стержне более трех минут. Для изучения влияния исследуемых веществ на степень эмоционального напряжения использовали методику конфликтной ситуации, а для исследования влияния на эмоциональную реактивность и агрессивность — методику электроболевого раздражения /1, 2, 8/.

Спустя 60 мин. после введения определяли содержание ГАМК, дофамина (ДА), норадреналина (НА), гомованилиновой кислоты (ГВК) по разным методикам /13, 14, 15/ в переднем мозге (кора, стриатум, таламус, миндалина, гиппокамп) и промежуточном мозге (гипоталамус, четверохолмие, преоптическая область) при помощи флуоресцентного спектрофотометра MPR-2A фирмы "Хитачи".

Вещества растворяли в дистиллированной воде с помощью Tween-80 и вводили внутривенно. Контрольной группе животных вводили растворитель в том же объеме. Поведенческие опыты проводили спустя 60 минут после введения вещества. Все цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t -теста Стьюдента /4/. Определение LD_{50} проводили по методу Личфильда, Уилкоксона /4/.

В опытах применялись следующие вещества:

I группа: I-метил-3-триметилсилилпирролидон-2 (1А), I-винил-3-триметилсилилпирролидон-2 (2А), I-метил-3-триэтилсилилпирролидон-2 (3А), I-триметилсилилметилпирролидон-2 (4А).

II группа: силатранильное производное I-метилпирролидона-2 (1Б) и силатранильное производное I-метил-4-фенилпирролидона-2 (2Б). А также исследовали I-метилпирролидон-2 и триметилсиланол, являющиеся исходными продуктами синтеза.

Результаты исследования

Введение в структуру молекулы I-метилпирролидона-2 кремнийсодержащего радикала приводит к появлению фармакологической активности и усилению токсичности полученных соединений (табл. I). Исследуемые вещества мало влияли на ректальную температуру и практически не изменяли болевую чувствительность мышей спустя 15—120 минут после введения. I-метилпирролидон-2 не вызывал существенных изменений в поведении животных вплоть до дозы 200 мг/кг и лишь при дозе 400 мг/кг он оказывал некоторый седативный эффект (рис. I). Триметилсиланол оказывал угнетающее влияние на моторику и эмоциональную реактивность в дозах 100—200 мг/кг. Соединение 3A в дозах 50—100 мг/кг несколько усиливало ориентировочно-двигательную активность животных, не влияя на время удерживания на вращающемся стержне. Транквилизирующего действия он не оказывал. Соединение 4A не влияло на моторику животных и не изменяло эмоционального поведения. Напротив, альфа-силилирование производные пирролидона-2 (1A и 2A) уже в дозе 6,25 мг/кг вызвали существенные изменения в поведении животных. В дозах 6,25—25 мг/кг 1A несколько усиливал двигательную активность животных, увеличивал время удерживания животных на вращающемся стержне, при дальнейшем повышении дозы отмечалось снижение моторики и двигательной способности животных по всем тестам. Соединение 1A в дозах 6,25—12,5 мг/кг оказывало выраженный транквилизирующий эффект в условиях конфликтной ситуации (рис. I), а также повышало пороги эмоционального реагирования и агрессивности при электроболевым раздражении. Соединение 2A в диапазоне доз 6,25—25 мг/кг существенно не влияло на ориентировочно-двигательную способность мышей, однако, подобно соединению 1A, оказывало транквилизирующий эффект в условиях конфликтной ситуации и при электроболевым раздражении.

Под влиянием соединения 1B в дозах 100—400 мг/кг отмечалось некоторое угнетение ориентировочно-двигательной активности, снижалось время удерживания мышей на вращающемся стержне. Одновременно появлялось и транквилизирующее действие в конфликтной ситуации и при электроболевым раздражении. Введение в молекулу 1B фенильного радикала резко увеличивало угнетающее действие полученного соединения. Так, соеди-

Таблица I

Химические названия, шифры и острая токсичность
исследуемых соединений

Химическое название	Шифр	LD ₅₀ у мышей в мг/кг, вну- трибрюшинно
I-метилпирролидон-2	-	> 3000
I-метил-3-триметилсилилпирро- лидон-2	1A	100 (90,9+110)
I-винил-3-триметилсилилпирро- лидон-2	2A	68,1 (52,3+88,4)
I-метил-3-триэтилсилилпирро- лидон-2	3A	125 (112,3+139,2)
I-триметилсилилметилпирро- лидон-2	4A	137 (123,0+158,3)
Силатранильное производное I-метилпирролидона-2	1Б	> 3000
Силатранильное производное I-метил-4-фенилпирролидона-2	2Б	1400 (1166+1620)

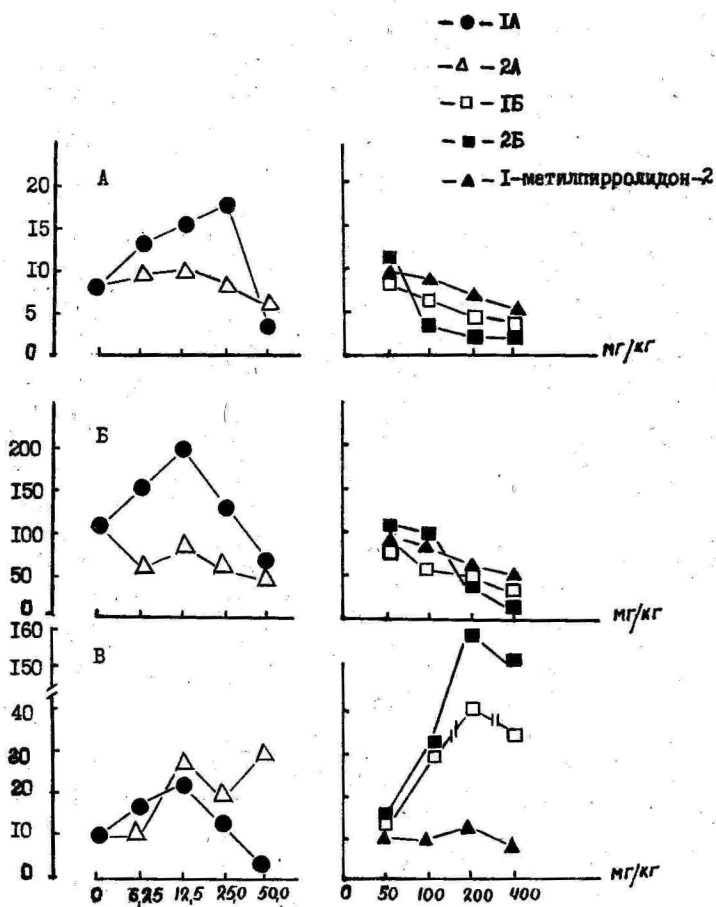


Рис. 1. Влияние I-метилпирролидона-2, соединений 1А, 2А, 1Б, 2Б на ориентировочно-двигательную реакцию (А), удержание на вращающемся стержне (Б) и число взятий воды в конфликтной ситуации (В) спустя I час после в/бр введения у мышей. По оси ординат: А — число вставаний за 3 мин. в актометре; Б — время удерживания на вращающемся стержне в мин.; В — число взятий воды за 5 мин.

Таблица 2

Влияние исследуемых соединений спустя 1 час после в/бр введения на содержание ГАМК, ДА и ГВК в переднем мозге (стриатум, лимбическая система, кора) крыс. Приведены средние величины и стандартные ошибки к ним ($M \pm m$) для группы из 8--10 животных

Вещество, доза (мг/кг)		ГАМК ммол/г	ДА мкг/г	ГВК мкг/г
28	Контроль:	$3,93 \pm 0,60$	$1,95 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,04$
	I-метилпирролидон-2 100	$4,02 \pm 0,12$	$2,08 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,10$
	200	$3,45 \pm 0,36$	$1,98 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,12$
	400	$4,29 \pm 0,19$	$2,25 \pm 0,18$	$0,40 \pm 0,08$
	IA 6,25 §	$4,62 \pm 0,19$	$3,48 \pm 0,25^{**}$	$0,93 \pm 0,06^{*}$
	12,5	$4,99 \pm 0,30$	$3,06 \pm 0,28^{*}$	$0,86 \pm 0,12^{*}$
	50,0	$2,70 \pm 0,41$	-	-
	2A 6,25	$4,30 \pm 0,28$	$2,40 \pm 0,18$	$0,38 \pm 0,10$
	12,5	$4,51 \pm 0,30$	$3,12 \pm 0,20^{*}$	$0,56 \pm 0,09$
	50,0	$4,12 \pm 0,25$	$3,08 \pm 0,24^{*}$	$0,75 \pm 0,12$
	IB 200	$3,56 \pm 0,31$	$1,93 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,16^{*}$
	2B 200	$3,40 \pm 0,42$	$2,05 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,20^{*}$

§ Л.Х. Алликметс, Л.Г. Полевой, Т.А. Царева, А.М. Жарковский -- Фармакол. и токсикол., 1979, № 6, 603--604

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$

нение 2Б в дозах 100—400 мг/кг по сравнению с 1Б более выражено угнетало ориентировочно-двигательную активность и удерживание животных на стержне. Одновременно значительно возрастала транквилизирующая активность.

Исходные соединения 1-метилпирролидона-2 и триметилсиланола мало влияли на содержание ГАМК в переднем мозге крыс. 1А в дозе 6,25—12,5 мг/кг несколько увеличивал содержание медиатора, а в дозе 25 мг/кг достоверно снижал его, по-видимому, вследствие угнетения активности глутаматдекарбоксилазы. 2А несколько повышало содержание ГАМК, однако, различия с контролем не достигали статистически значимого уровня (табл. 2). Соединения 1Б и 2Б в дозе 200 мг/кг несколько снижали содержание ГАМК в переднем мозге крыс. Более выраженные изменения под влиянием исследуемых веществ отмечались в катаболизме дофамина. Так, соединения 1А и 2А в дозах 6,25 мг/кг повышали содержание ДА и его метаболита ГВК в переднем мозге крыс (табл. 2). Соединение 1Б и 2Б в дозах, оказывающих транквилизирующий эффект, вызывали повышение содержания ДА и его метаболита ГВК в переднем мозге крыс спустя 1 час после введения (табл. 2).

Обсуждение результатов

Результаты поведенческих опытов показывают, что присоединение к молекуле 1-метилпирролидона-2 кремнийсодержащего радикала приводит к появлению нейротропной активности и усилению токсичности полученных соединений. По-видимому, введение кремнийсодержащего радикала повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для молекулы пирролидона. Кроме того, соединения 1А, 2А и в большей степени 1Б и 2Б проявляют выраженное транквилизирующее действие. Исходное же соединение 1-метилпирролидона-2 в диапазоне доз 3,12—400 мг/кг транквилизирующего эффекта не оказывает. В действии соединений 1А и 2А на двигательную активность имеются различия. 1А в малых дозах оказывает некоторый активирующий эффект на ориентировочно-двигательную активность, который при дальнейшем повышении дозы сменяется угнетением двигательной активности, возможно вследствие проявления нейротоксического эффекта. Соединение 2А практически не влияет на двигательную активность животных. Таким образом; заместитель в первом положении молекулы пирролидона-2 изменяет

фармакологические эффекты и токсичность альфа-силилированных пирролидонов. В спектре действия соединений IB и 2B также имеются различия. У соединения 2B в большей степени проявляется транквилизирующий эффект, угнетение двигательной активности и токсичность этого соединения выше, чем у IB. Эти эффекты соединения 2B, видимо, связаны с имеющимся в его структуре фенильным радикалом. При сопоставлении данных поведенческих опытов с изменениями в содержании ГАМК видно, что соединение IA в малых дозах (3,12—12,5 мг/кг) увеличивает содержание ГАМК, а в больших снижает его. Соединение 2A не влияет на двигательную активность животных и практически не влияет на уровень ГАМК. Соединение IB и 2B в дозах, оказывающих транквилизирующий эффект, понижают содержание ГАМК в мозге. Можно предполагать, что эффекты исследуемых соединений связаны с их влиянием на ГАМК-ергические процессы. Под влиянием этих веществ происходят также значительные сдвиги в метаболизме дофамина, в основном они увеличивают содержание ДА и ГВК. Такое же действие оказывают и некоторые другие производные ГАМК /3, 7, II/.

Литература

1. Алликетс Л.Х., Лапин И.П. Влияние разрушения отдельных лимбических структур мозга на различные виды поведения крыс. — *Activ. Nerv. Super.*, 1966, 6, 2, 129—139.
2. Алликетс Л.Х. Соотношение между транквилизирующим и седативным действием в ряде нейролептиков, антидепрессантов и антихолинергических веществ. — В кн.: *Вопросы клинической неврологии и психиатрии*. Тарту, 1972, 78—85.
3. Алликетс Л.Х., Полевой Л.Г., Царев Т.А., Жарковский А.М. Дофаминергический компонент в механизме действия производных и структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты. — *Фармакол. токсикол.*, 1979, 17, 6, 603—606.
4. Белецкий М.Д. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
5. Власов Н.А. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на нарушение сна при неврозах. — *Биол. эксп. биол.*, 1978, 85, 2, 174—176.
6. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Н. — В кн.: *Кремний и жизнь*. — Рига: Зинатне, 1978, 587 с.

7. Нурманд Л.Б., Полевой Л.Г., Царева Т.А. Транквилизирующая активность некоторых производных альфа-пирролидона и их влияние на метаболизм дофамина в головном мозге животных. — В сб.: Фармакология нейротропных средств. Рига, 1978, 52—57.
8. Полевой Л.Г. Влияние психотропных средств на спровоцированную агрессивность у мышей в свете представлений о роли лимбической системы в регуляции эмоционального поведения. — В сб.: Современные психотропные средства. I Моск. мед. ин-т., 1967, вып. 2, 142—150.
9. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л.: Наука, 1977, 139 с.
10. Хаунина Р.А. Влияние фенигамы и нейролептиков на возбуждение, вызываемое холиномиметическими и симпатомиметическими средствами. — Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 3, 275—277.
11. Хаунина Р.А. Нейротропная активность фенилпирролидонов-2. — Бюлл. эксп. биол., 1978, 85, 3, 301—304.
12. Хаунина Р.А., Лапин И.П. Фенибут — новый транквилизатор. — Хим.-фарм. журн., 1975, 12, 125—127.
13. Shellenberger, M.K., Gordon, I.H. A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. — *Analyt. Chem.* 1971, 39, 355—372.
14. Spano, P.F., Neff, N.H. Procedure for the simultaneous determination of dopamine, 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in brain. — *Anal. Biochem.* 1971, 41, 113—118.
15. Farley, C.J., Loenard, B.E. Isolation and assay of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxy-tryptamine, and several metabolites from brain tissue using disposable Bio-Rad columns packed with sephadex G-10. — *J. of Pharmacol. Methods*, 1, 1978, 67—79.
16. Okada, Y., Nitsch-Hassler, E., Kim, H.S., Bak, I.J. and Hassler, R. Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. — *Exp. Brain. Res.*, 1971, 13, 514—518.
17. Schneider, E., Ziegler, B. and Maxion, H. Gamma-aminobutyric acid (GABA) and sleep. — *Eur. Neurol.*, 1977, 15, 146—152.

THE PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF ALFA-PYRROLIDONE DERIVATIVES

T. A. Zharkovskaya

S u m m a r y

In experiments on rats and mice the alfa-pyrrolidone silicon derivatives inhibited locomotor activity emotional reactivity. The compounds 1A, 2A, 1B and 2B exerted tranquillizing effect in conflict situation on mice. The compounds increased GABA content and enhanced DA turnover in the rat forebrain. The possible link between behavioural effects of organosilicon derivatives of alfa-pyrrolidone and their action on GABA-ergic and dopaminergic systems of the C.N.S. is discussed.

НЕЙРОЛЕПТИКИ И АТРАЗНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

Э.И. Карелсон, Л.Я. Тяхепидд
Кафедра биологической химии

В настоящее время особое внимание психофармакологов привлекают биохимические механизмы центрального действия психотропных средств (ПС). Учитывая выраженную мембранотропность психотропных веществ, актуальным стал вопрос о роли мембранных АТРАЗных систем в психотропной активности. Имеются сведения об ингибирующем влиянии ПС на транспортные АТРАЗы, т.е. на Na, K и Ca, Mg -АТРАЗу /1, 2/. Среди других классов ПС наиболее выраженное ингибирование АТРАЗ вызывает нейролептики /1, 3/. Вместе с тем эти ПС вмешиваются в центральные медиаторные процессы /4/, в которых регуляторную роль выполняют ионы Ca и активируемая ими актомиозиноподобная АТРАза (Ca-АТРАза, нейростенин). Причастность этой АТРАЗы к нейролептической активности до сих пор не выявлена.

В настоящей работе изучено действие нейролептиков на Na, K-, Ca, Mg-и актомиозиноподобную АТРАЗы мозга *in vitro*.

Выяснено и влияние ПС на наиболее чувствительные к ним Na, K-АТРАЗу *in vivo* как в целостном мозге, так и в его отдельных частях.

Методы исследования

В опытах *in vitro* использовали ферментные препараты (ФП) Na, K -АТРАЗы, полученные из больших полушарий головного мозга крупного рогатого скота /5/. ФП Ca, Mg- и актомиозиноподобной АТРАЗ служили синаптосомы больших полушарий морских свинок /6/.

Опыты *in vivo* проводили на взрослых крысах самках. Нейролептики вводили однократно в/б, либо в двух (опыты с целостным мозгом), либо в трех (опыты с различными частями мозга) различных дозах. Через час после введения препаратов животных декапитировали. Из целостного головного мозга или из его отдельных частей выделяли ФП Na, K -АТРАЗы /7/.

Активность Na, K-АТРази определяли в реакционной смеси, содержащей 30 мМ трис-HCl-буфера (pH 7,4), 3 мМ АТР, 100 мМ NaCl и 20 мМ KCl. В контрольных пробах NaCl и KCl отсутствовали. Ca, Mg -АТРазная активность определялась в среде, содержащей 37,5 мМ имидазол-HCl буфер (pH 7,4), 6 мМ MgCl₂, 1,5 мМ АТР, 0,1 мМ убаин, 100 мМ KCl и 0,01 мМ CaCl₂. В контроле вместо CaCl₂ присутствовал 1 мМ ЭГТА. Активность актомиозиноподобной АТРази определялась в среде с составом 30 мМ имидазол-HCl (pH 7,4), 3 мМ АТР, 100 мМ KCl, 0,1 мМ убаин и 3 мМ CaCl₂. В контроле CaCl₂ отсутствовал. Инкубацию проводили в течение 20 мин при 37°C. P₁, освобожденный под действием ферментов, определяли по /8/, а количество белка — по /9/. Удельные активности Na, K-АТРази в опытах *in vitro* и *in vivo* составляли в среднем соответственно 1,8 и 0,8, а Ca, Mg- и актомиозиноподобной АТРаз — 0,1 и 0,09 ед. (мкмоль P₁ в мин.) на мг белка. Степень ингибирования активности АТРаз ПС *in vitro* выражалась с помощью I₅₀ (концентрацией ингибитора, вызывающей 50% торможение фермента), а *in vivo* в % от активности контроля.

Результаты исследования

Представленные в таблице I результаты показывают, что *in vitro* изученные нейролептики оказались ингибиторами АТРазных систем мозга. При этом самой чувствительной к ним была Na, K-АТРаза. Менее выраженной чувствительностью характеризовалась Ca, Mg-АТРаза. Для торможения актомиозиноподобной АТРази требовались более высокие концентрации нейролептиков, чем для транспортных АТРаз.

Заслуживает также внимания тот факт, что Na, K-АТРаза ингибировалась в большей степени нейролептиками, обладающими выраженной седативной активностью (левопромазин, хлорпромазин), в то время как Ca, Mg-АТРаза оказалась более чувствительной к нейролептикам антипсихотического действия (перфеназин, галоперидол).

Поскольку в опытах *in vitro* нейролептические препараты вызвали наиболее глубокое торможение Na, K-АТРази, представлялось интересным выявить их действие на данную АТРазу *in vivo*. В примененных дозах нейролептики ингибировали Na, K-АТРазу целостного мозга (табл. 2). При этом

Таблица I

Ингибирование АТРазных систем мозга нейролептиками
(I₅₀, мМ), средние из 6—8 опытов

Нейролептик	Na, К-АТРаза	Ca, Mg-АТРаза	Актомиозино- подобная АТРаза
Левомепромазин	0,07 ± 0,01	0,73 ± 0,02	I, II ± 0,01
Хлорпромазин	0,15 ± 0,02	0,69 ± 0,01	I, IO ± 0,02
Перфеназин	0,21 ± 0	0,59 ± 0,02	I, I6 ± 0,02
Галоперидол	0,58 ± 0,02	0,48 ± 0,01	I, 39 ± 0,02

левомепромазин и хлорпромазин оказали более выраженный ингибирующий эффект, чем перфеназин и галоперидол, что вполне совпадает с результатами, полученными *in vitro* (табл. I).

Более подробное изучение влияния нейролептиков на Na, К-АТразу *in vivo* проводилось в пяти различных частях мозга. Исследования этой серии показали (табл. 3), что нейролептические средства вызывают наиболее сильное угнетение этой АТРазы в переднем мозге (гиппокамп, стриатум, миндалевидное тело), в котором степень ингибирования фермента прямо зависела от дозы нейролептика. В коре больших полушарий ингибирующее влияние ПС выражено слабее, в то время как в промежуточном мозге (гипоталамус, таламус, четверохолмие, преоптическая область) лишь большие дозы левомепромазина и хлорпромазина вызвали достоверное угнетение Na, К-АТРазы. В стволе мозга и в мозжечке, однако, не было обнаружено заметных изменений Na, К-АТРазной активности. Существенно, что левомепромазин и хлорпромазин вызвали в соответствующих областях мозга более сильное ингибирование данной АТРазы, чем перфеназин и галоперидол, что согласуется с результатами, полученными как в опытах *in vitro*, так и в опытах с целостным мозгом *in vivo*. Это несоответствие становится понятным, если учесть, что концентрации нейролептиков, создаваемые в мозгу после внутрибрюшинного введения использованных доз, оказываются близкими к концентрациям, применяемым *in vitro*.

В порядке дискуссии интересно отметить, что Na, К-АТРаза ингибируется нейролептиками наиболее сильно в тех

Таблица 2

Изменение активности Na, K-АТФазы целостного мозга под действием нейролептиков *in vivo* (% изменения, за 100 % принимали активность фермента у контрольных животных), средние из 6—8 опытов

Нейролептик	Доза мг/кг	% изменения	p
Левомепромазин	10	-39	<0,001
	30	-50	<0,001
Хлорпромазин	10	-18	<0,01
	30	-32	<0,001
Парфеназин	3	-11	<0,05
	10	-22	<0,01
Галоперидол	3	-12	<0,01
	10	-19	<0,01

структурах мозга, медиаторные системы которых в наибольшей степени вовлечены в механизмы специфических нейролептических эффектов /10/, т.е. в структурах переднего мозга и в коре больших полушарий. Это позволяет допустить определенную функциональную взаимосвязь между соответствующими медиаторными структурами и Na, K-АТФазой системы в механизме специфических эффектов нейролептиков. Учитывая найденную нами *in vitro* и *in vivo* более выраженную чувствительность Na, K-АТФазы к нейролептикам седативного действия по сравнению со специфическими нейролептиками, можно предполагать причастность этой АТФазы переднего мозга и коры к механизму седативного эффекта данных ПС. С угнетением Na, K-АТФазы, лежащей в энзиматической основе "Na-насоса", уменьшается поляризация нейрональных мембран и тем самым ингибируется возникновение и проведение нервных импульсов /11/, чем, возможно, и объясняется седативная активность.

По нашим данным, Ca, Mg-АТФаза более чувствительна к специфическим нейролептикам, чем к нейролептикам седативного действия. Учитывая это, можно допустить участие данного фермента, лежащего в основе "Ca-насоса", в механизме антипсихотического действия нейролептических средств. Ингибирование Ca, Mg-АТФазы нейрональных мембран приводит к по-

Таблица 3

Изменение активности Na,K-АТФазы различных частей мозга под действием нейролептиков in vivo (% изменения, за 100 % принимали активность фермента у контрольных животных), средние из 5--7 опытов

	Нейролептик	Доза мг/кг	Кора больших полушарий	Передний мозг	Межуточный мозг	Ствол мозга	Мозжечок
37	Левомепромазин	5	-8,4 [*]	-10,6 [*]	-3,8	-3,2	-0,2
		10	-12,4 [*]	-15,3 [*]	-6,5 [*]	-3,3	0
		30	-15,6 [*]	-30,0 [*]	-9,3 [*]	0	-3,0
	Хлорпромазин	5	-8,6 [*]	-13,4 [*]	-5,8	-2,2	-0,4
		10	-9,6 [*]	-14,1 [*]	-2,9	-1,1	-2,8
		30	-14,1 [*]	-20,7 [*]	-6,6 [*]	-2,0	-3,4
	Перфеназин	1	-3,4 [*]	-7,8 [*]	+2,8 [*]	+4,0	-0,5
		3	-8,6 [*]	-14,0 [*]	+0,5	-1,5	+0,2
		5	-12,7 [*]	-18,4 [*]	+0,9	-1,8	0
	Галоперидол	1	-2,5	-6,3	+2,7	+2,3	-0,5
		3	-9,9 [*]	-12,5 [*]	+1,2	+0,7	-1,2
		5	-13,7 [*]	-17,1 [*]	-2,6	0	-0,9

вышению внутринейронального содержания Ca^{2+} , что в свою очередь сопровождается угнетением синаптической передачи нервных импульсов /12/. Возможно, что это является одним из биохимических звеньев антипсихотической активности.

Поскольку актомиозиноподобная АТРаза проявила незначительную чувствительность к нейролептикам, нет основания предполагать наличие ее причастности к специфическим им эффектам. Не исключено, что данная АТРаза, участвующая в высвобождении медиаторов из синаптических пузырьков /13/, имеет неспецифическое значение в ингибировании нейролептиками медиаторных процессов в мозгу.

Заключение

1. *In vitro* нейролептики ингибируют активность Na , K -, Ca , Mg -и актомиозиноподобной АТРазы мозга крупного рогатого скота и морских свинок. Na , K -АТРаза более чувствительна к действию нейролептиков, чем Ca , Mg - и актомиозиноподобная АТРаза. Na , K -АТРаза угнетается в большей степени нейролептиками седативного действия (левомепромазин, хлорпромазин), а Ca , Mg -АТРаза — нейролептиками антипсихотической активности (перфеназин, галоперидол).

2. *In vivo* левомепромазин и хлорпромазин в дозах 10 и 30 мг/кг вызывают более сильное ингибирование Na , K -АТРазы мозга белых крыс, чем перфеназин и галоперидол в дозах 3 и 10 мг/кг.

3. Левомепромазин, хлорпромазин, перфеназин и галоперидол вызывают более выраженное торможение Na , K -АТРазы в переднем мозге и в коре больших полушарий. В межзатылочном мозге этот эффект выражен слабее, а в стволе мозга и в мозжечке отсутствует. Левомепромазин и хлорпромазин угнетают Na , K -АТразу сильнее, чем перфеназин и галоперидол.

4. Предполагается участие Na , K -АТРазы переднего мозга и коры больших полушарий в седативном, а Ca , Mg -АТРазы в антипсихотическом действии нейролептиков.

Литература

1. Тарве У.С., Паасалу Э.И., Тяхепылд Л.Я. — Укр. биохим. ж., 1976, 48, 326—331.
2. Лаврецкая Э.Ф., Татьянаенко Л.В., Мошковский Ю.Ш., Райх-

- ман Л.М., Котельникова Р.В., Васикова Н.В. — Фармакол. токсикол., 1980, 43, 292—295.
3. Пазсалу Э.И., Тарве У.С., Тяхепылд Л.Я. — Фармакол. токсикол., 1979, 42, 7—II.
 4. Раевский К.С. Фармакология нейролептиков. М., 1976.
 5. Тарве У.С., Цильмер М.К. — Мат. конф. "Биофизика мембран". Каунас, 1971, ч. I, 746—754.
 6. Whittaker, V.P., Michelson, I.A., Kirkland, R.J.A. — Biochem. J., 1964, 90, 293—303.
 7. Mc Nulty, J., O'Donovan, D.J., Leonard, B.E. — Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 1049, 1053.
 8. Мартинсон Э.Э., Виллако Л.А. — Лаб. дело, 1961, 12, 30—32.
 9. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. — J. Biol. Chem., 1951, 193, 265—275.
 10. Laduron, P.M., Jansen, P.F.M., Laysson, J.R. — Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 323—328.
 11. Skou, J.C. — Quart. Rev. Biophys., 1975, 7, 401—434.
 12. Кудинов С.А., Макогоненко Е.М. — В сб.: Биофизика мембран. Каунас, 1973, 400—405.
 13. Berl, S., Puszkin, S., Nicklas, W.J. — Science, 1973, 179, 441—446.

NEUROLEPTICS AND THE BRAIN ATPase SYSTEMS

E.J. Karelson, L.J. Tähepõld

S u m m a r y

The effect of neuroleptics (levomepromazine, chlorpromazine, perphenazine and haloperidol) on the brain ATPase systems (Na, K-, Ca, Mg- and actomyosino-like ATPase) was investigated. In vitro the drugs inhibited the Na, K-ATPase activity to a greater extent than the Ca, Mg-ATPase activity. The actomyosine-like ATPase is considerably less sensitive to the effect of neuroleptics than transport ATPases. The Na, K-ATPase activity was strongly inhibited by sedative neuroleptics (levomepromazine, chlorpromazine), while the Ca, Mg-ATPase by antipsychotic drugs (perphenazine, haloperidol). In vivo levomepromazine and chlorpromazine (10 and 30 mg/kg) suppres-

sed Na, K-ATPase activity of the whole brain to a larger extent than perphenazine and haloperidol (3 and 10 mg/kg).

It is suggested that the inhibition of the Na, K-ATPase in the forebrain and in the cerebral cortex may play a role in the sedative effect, while the inhibition of the brain Ca, Mg-ATPase might be important in the anti-psychotic action of neuroleptics.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ИХ СВЯЗЬ С ДЕЙСТВИЕМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

М.Н. Оттер

Лаборатория психофармакологии НИИОМП

Действие многих психотропных веществ, в том числе нейролептиков, осуществляется через влияние на моноаминергические системы мозга. Для изучения роли нейромедиаторных процессов в механизмах действия фармакологических препаратов обычно используется преднамеренное изменение активности медиаторных систем (введение предшественников медиаторов и блокаторов их транспорта, биосинтеза и метаболизма). Известен и факт, что активность нейромедиаторных систем физиологически не постоянна, а подлжит выраженным ритмическим хронобиологическим колебаниям как сезонным, так и суточным /9, 5/.

На основе этого в настоящей работе с целью изучения нейромедиаторных механизмов действия и токсичности нейролептиков предлагается использовать естественные колебания фоновой активности моноаминергических систем.

Материал и методика

Для проведения настоящей работы подопытные животные (белые крысы и мыши) содержались в стандартных условиях вивария ($T = 20 \pm 2^{\circ} \text{C}$, режим свет : темнота 12 : 12 ч, с 7.00 до 19.00, стандартное питание). Поведенческие опыты и определение токсичности нейролептиков проводились 4 раза в сутки (6.00, 12.00, 18.00 и 24.00). Во время темного периода опыты проводились при темно-красном свете. Нейролептики галоперидол и левомепромазин вводили внутривентриально. Действие галоперидола изучалось при однократном и хроническом введении. В первом случае в течение суток четырем группам (по 8 крыс) галоперидол (1 мг/кг) вводили однократно в изучаемые часы и определяли изменения поведения в течение 48 часов. Другим четырем группам крыс галоперидол (1 мг/кг)

инъектировали в течение 11 дней, каждой группе в определенный час. Поведенческие эффекты изучали в ходе опыта и после отмены препарата. Определяли моторную активность в актометре и каталепсию в баллах /2/. Кроме того, определялось содержание норадреналина (НА), дофамина (ДА) и его метаболита гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-ОТ) и его метаболита 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в целом мозге мышей и в различных частях мозга крыс. Катехоламины определялись в переднем (ПМ) и промежуточном мозге (ММ), серотонин — в переднем мозге и в стволе мозга. Сразу после декантации у животных извлекали мозг, замораживали, делили на исследуемые части, взвешивали, моноамины определяли спектрофотоплюрометрическими методами /8, 4/ и высчитывали содержание в микрограммах на 1 грамм веса сырой ткани мозга.

Для изучения токсичности галоперидола опыты проводились на белых крысах массой тела 100—110 г и мышях массой тела 19—20 г в весенне-летние месяцы. Все препараты вводили внутривентриально. Галоперидол крысам 32,5 мг/кг, мышам 55 мг/кг, л-ДОФА и л-триптофан 100 мг/кг. После введения препаратов животные содержались поодиночке.

Результаты и их обсуждение

В содержании биогенных моноаминов и в скорости их метаболизма происходят сезонные и суточные колебания. Суточные колебания зависят от сезона года (табл. 1, 2). Содержание 5-ОТ как в переднем мозге, так и в стволе мозга крыс в течение светового периода выше суточной средней. Амплитуда суточного колебания 5-ОТ около 35%. Метаболизм 5-ОТ ускорен днем, о чем говорит высокое содержание 5-ОИУК (табл. 2). Метаболизм же ДА ускорен в темновом периоде, о чем свидетельствует высокое содержание ГВК (табл. 1). Амплитуда колебаний содержания ДА и НА в среднем 33%. Содержание метаболитов, характеризующее скорость катаболизма моноаминов, варьируется более выражено (табл. 1, 2). Это играет определенную роль в действии нейролептиков в зависимости от времени суток. Проявляются суточные колебания действия нейролептиков. Известно, что эффекты нейролептиков связаны с блокадой дофаминовых рецепторов в ЦНС. Блокада рецепторов по механизму обратной связи вызывает повышение синтеза и

Таблица 1

Суточные колебания содержания моноаминов в переднем мозге крыс и токсичности галоперидола (32,5 мг/г)

Час	Содержание мкг/г			Летальность от галоперидола
	НА	ДА	ГВК	
06.00	0,36 ± 0,02	1,37 ± 0,10	0,41 ± 0,03	20%
12.00	0,34 ± 0,03	1,10 ± 0,10	0,30 ± 0,02	66%
18.00	0,28 ± 0,02	1,00 ± 0,08	0,27 ± 0,02	80%
24.00	0,31 ± 0,03	1,41 ± 0,12	0,53 ± 0,04	20%

Таблица 2

Суточные колебания содержания моноаминов в целом мозге мышей в весенне-летний период

Час	Содержание мкг/г				
	НА	ДА	ГВК	5-ОТ	5-ОИУК
06.00	0,35±0,02	1,07±0,06	0,20±0,03	0,55±0,04	0,51±0,04
12.00	0,49±0,01	1,33±0,10	0,22±0,04	0,71±0,03	0,20±0,04
18.00	0,47±0,02	1,28±0,08	0,21±0,03	0,67±0,03	0,30±0,03
24.00	0,43±0,02	1,15±0,04	0,27±0,02	0,57±0,02	0,42±0,009

катаболизма ДА и увеличение содержания метаболитов дофамина. Кроме того, некоторые нейролептики (левомепромазин) ускоряют оборот серотонина /2/.

Настоящие опыты на белых крысах показали, что существует обратная зависимость между содержанием кислых метаболитов, соответственно, ДА и 5-ОТ в мозге контрольных животных и вызванными нейролептиками галоперидолом и левомепромазином изменениями в их концентрации. Чем ниже содержание ГВК и 5-ОИУК в мозге контрольных крыс, тем выше их уровень под влиянием галоперидола и левомепромазина, по сравнению с контрольным уровнем и наоборот (табл. 3, 4).

Обратная корреляция сохраняется и на фоне предшественников биосинтеза моноаминов. Галоперидол + Л-ДОФА повышает уровень ГВК меньше, чем только галоперидол, левомепромазин + Л-триптофан повышают уровень 5-ОИУК меньше, чем только левомепромазин (табл. 5, 6). Низкому приросту ГВК после

Таблица 3

Суточный ритм вызванных галоперидолом (1 мг/кг) изменений содержания гомованилиновой кислоты в зимне-весенний период

Час	Содержание ГВК	
	Контрольные животные, мкг/г	Через 2 часа после галоперидола, % от контроля
08.00	$0,52 \pm 0,05$	109
14.00	$0,32 \pm 0,03$	191
20.00	$0,34 \pm 0,05$	179
02.00	$0,43 \pm 0,05$	114

Таблица 4

Суточный ритм вызванных левомепромазином (5 мг/кг) изменений 5-ОИУК в переднем мозге крыс в осенне-зимний период

Час	Содержание 5-ОИУК	
	Контрольные животные, мкг/г	Спустя 2 часа после левомепромазина, % от контроля
06.00	$0,27 \pm 0,02$	204
12.00	$0,32 \pm 0,04$	165
18.00	$0,35 \pm 0,03$	123
24.00	$0,41 \pm 0,03$	113

введения галоперидола соответствует и медленное развитие каталепсии. Инъекция одной и той же дозы галоперидола в разные часы суток вызывает развитие каталепсии разной скорости и длительности (табл. 7).

После однократного введения галоперидола каталепсия развивалась слабее всего в середине темного периода (24.00). Если после введения галоперидола 1 мг/кг крысам в 12.00 каталепсия достигала максимума через 2 часа после инъекции, то при введении в 24.00 такой же дозы только через 8 часов после инъекции. После введения галоперидола в 6.00 и 18.00 каталепсия достигала максимума через 4 часа после инъекции.

После 11-дневного хронического введения галоперидола уровень содержания ГВК повышался слабее через 2 часа после

Таблица 5

Содержание ДА и ГВК в % от контроля в переднем мозге крыс через 2 часа после галоперидола (1 мг/кг) и 1 час после л-ДОФА (100 мг/кг)

Действующее вещество	ДА %	ГВК %
Физиологический раствор (контроль)	$1,40 \pm 0,10$	$0,22 \pm 0,03$
	100	100
л-ДОФА	260	499
Галоперидол	103	344
Галоперидол + л-ДОФА	176	327

Таблица 6

Содержание серотонина и 5-ОИУК в переднем мозге крыс через 2 часа после левомепромазина (1 мг/кг) и 1 час после л-триптофана (100 мг/кг)

Действующее вещество	5-ОТ %	5-ОИУК %
Физиологический раствор (контроль)	$0,45 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,03$
	100	100
л- триптофан	167	322
Левомепромазин	105	117
Левомепромазин + л-триптофан	173	278

последней инъекции), чем при однократном введении. Через 24 часа отмечалось значительное снижение концентрации ГВК в мозгу крыс. В разные часы суток снижение ГВК разное (табл. 8).

При хроническом введении галоперидола уменьшалось и его каталептогенное действие. Уменьшение каталептогенного действия галоперидола при хроническом введении выражает снижение чувствительности дофаминовых рецепторов к его блокирующему действию. Понижение уровня ГВК после отмены хронического введения галоперидола указывает на развитие гиперчувствительности рецепторов. Оба процесса сильнее выражены в середине темного периода, хотя гиперчувствительность развивается и в середине светового периода.

Таблица 7

Интенсивность и длительность каталепсии в баллах через
0,5--8 часов после однократного введения гало-
перидола (1 мг/кг)

Час введе- ния	Время после введения галоперидола в часах				
	0,5	1	2	4	8
06.00	6,0 \pm 1,21	8,3 \pm 0,84	8,8 \pm 0,98	10,0 \pm 0,0	9,3 \pm 0,66
12.00	5,17 \pm 0,88	8,5 \pm 0,80	10,0 \pm 0,63	7,3 \pm 0,66	9,0 \pm 0,63
18.00	5,66 \pm 1,42	6,8 \pm 1,13	8,5 \pm 0,80	10,0 \pm 0,0	9,7 \pm 0,33
24.00	3,0 \pm 1,0	5,8 \pm 0,79	7,7 \pm 1,05	7,7 \pm 1,17	9,5 \pm 0,63

Таблица 8

Влияние II-дневного введения галоперидола (1 мг/кг)
на содержание ГВК (мкг/г) в переднем мозге

Вещество	Время после послед- него введе- ния, г	Содержание ГВК			
		08.00	14.00	20.00	02.00 час.

Контроль:

Физиолог. раствор	2-24	0,63 \pm 0,07	0,41 \pm 0,05	0,38 \pm 0,07	0,43 \pm 0,05
Галопери- дол	2	0,57 \pm 0,04	0,66 \pm 0,02	0,49 \pm 0,04	0,47 \pm 0,06
	24	0,16 \pm 0,04	0,66 \pm 0,008	0,08 \pm 0,005	0,13 \pm 0,02

Летальность животных, вызванная одной и той же дозой галоперидола в течение суток, существенно колебалась в пределах от 20% до 80%. Наибольшая токсичность галоперидола (летальность животных 80%) наблюдалась в конце светового периода (табл. I). Введенные в это время л-ДОФА и л-триптофан понижали токсичность галоперидола на 50%. В 18.00 уровень моноаминов в мозге высокий. Известно, что л-ДОФА, повышая содержание дофамина, одновременно понижает уровень серотонина, и л-триптофан, наоборот, повышая содержание се-

ротонина, понижает уровень ДА /I/. Следовательно, введение предшественников моноаминов изменяет токсичность галоперидола.

Известно, что токсичность препарата зависит от его фармакокинетических параметров и состояния организма. У грызунов моторная активность, частота сокращений сердца, диурез, активность многих метаболизирующих ферментов в печени наибольшие в течение темнового периода. По-видимому, это является одной из причин низкой токсичности галоперидола в это время. Наряду с этим в наших опытах выяснено, что в течение темнового периода (06.00 и 24.00) содержание как серотонина, так и катехоламинов в мозге мышей и крыс ниже суточной средней.

Таким образом, отмечается параллелизм между суточными изменениями токсичности галоперидола и содержанием моноаминов в мозге и скоростью их катаболизма. Низкий уровень катаболизма дофамина у контрольных животных соответствует высокой токсичности галоперидола.

Заключение

Сезонные и суточные изменения содержания моноаминов и скорости их метаболизма в мозге лабораторных животных оказывают существенное влияние на биохимические, поведенческие эффекты и токсичность нейролептиков. В часы суток, когда скорость метаболизма моноаминов и содержание их метаболитов у контрольных животных низкая, повышение оборота дофамина под влиянием нейролептиков высокое, что одновременно сопровождается быстрым развитием каталепсии. В те часы суток, когда скорость оборота дофамина у контрольных животных высокая, прирост содержания метаболитов моноаминов после введения нейролептиков и развитие каталепсии низкие.

Токсичность галоперидола в течение суток существенно колеблется. Наблюдается обратная корреляция скорости метаболизма моноаминов в мозге и токсичности галоперидола. По литературным данным, состояние моноаминергических систем играет определенную роль в токсичности многих фармакологических препаратов /9, 10/. Можно предполагать, что действие нейролептиков зависит от состояния (чувствительности) нейромедиаторных систем в данный момент времени суток.

Литература

1. Алликетс Л.Х. Взаимное влияние л-триптофана и л-ДОФА на поведение и обмен моноаминов в мозгу крыс. — Учен. зап. Тартуск. гос. ун-та, вып. 421. Тарту, 1977, 9—20.
2. Алликетс Л.Х., Харковский А.М., Оттер М.Я., Хинрикус Т.Х. Повышение толерантности дофамин- и серотонинергической системы при хроническом введении галоперидола и левомепромазина. — Ж. высш. нерв. деятельности, 1979, 29, 5, 1067—1070.
3. Харковский А.М., Алликетс Л.Х., Оттер М.Я. Зависимость между содержанием гомованилиновой кислоты в мозге крыс после введения нейролептика и степенью чувствительности дофаминовых рецепторов к агонисту. — Бюлл. эксп. биол. и мед., 1979, 87, 6, 559—560.
4. Оттер М.Я. Определение серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты спектрофлуорометрическим микрометодом в разных биологических объектах. — Изв. АН СССР, Биология, 1978, 27, 2, 125—131.
5. Оттер М.Я. Годовая динамика содержания моноаминов в мозге лабораторных животных. — В сб.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 141—143.
6. Оттер М.Я. Суточные ритмы в поведенческих эффектах галоперидола и апоморфина. — В сб.: Актуальные вопросы фармакологии нейротропных веществ. Рига, 1981, 48—51.
7. Nagayama, H., Takagi, T., Tateishi, T., Takahashi, R. Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics: Tetra-
benazine 1977. — Psychopharmacology, 55, 61-66.
8. Spano, P.E., Neff, N.H. Procedure for the simultaneous determination of dopamine 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in brain. — Anal. Biochem., 1971, 42, 113-118.
9. Walker, C.A. Implication of biological rhythms in brain amine concentrations and drug toxicity. — Intern. J. Chronobiol., 1974, 2, 205-208.
10. Walker, C.A., Owascyo, J.O. The influence of serotonin, GABA and DL-DOPA on the circadian rhythm in the toxicity of picrotoxin, pentylenetetrazol and phenobarbital in mice. — Intern J. Chronobiol., 1974, 2, 125-130.

THE CONNECTION OF PHYSIOLOGICAL CHANGES IN
MONOAMINE LEVELS IN THE BRAIN OF LABORATORY
ANIMALS AND THE EFFICIENCY OF NEUROLEPTICS

M.Otter

S u m m a r y

There are time-dependent fluctuations in the monoamines levels and in their turnover. The speed of monoamine metabolism seems to be one of the causes for variations in the efficiency of neuroleptics. The low speed of monoamine metabolism causes higher alterations in biochemical and behavioural effects of neuroleptics. Certain parallels exist between the daily variations of various parameters of monoamine metabolism in the rodent brain and the toxicity of haloperidol. One may conclude that the efficiency of neuroleptics is connected with the sensitivity of brain neuromediator systems in a certain period of time.

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ И ОПИАТНОЙ СИСТЕМЫ НА ЭФФЕКТЫ ФЕНИБУТА

Л.К. Ряго, А.М. Харковский
Кафедра фармакологии

Производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) фенибут обладает слабым седативным и транквилизирующим действием и нашло свое применение в клинической практике. Однако механизм действия этого вещества нельзя считать полностью выясненным. Исходя из сходства в строении ГАМК и фенибута можно предположить, что фенибут оказывает фармакологическое действие путем влияния на активность ГАМК-ергических процессов в ЦНС. Однако до сих пор не установлено влияние этого препарата на рецепторы и обратный захват ГАМК /2, 7/, а также на активность ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК /1/. В настоящем исследовании изучалось влияние блокаторов рецепторов ГАМК на поведенческие эффекты фенибута. Поскольку имеются данные, что ГАМК-ергическая система тесно связана с опиатной системой /8/, изучалось влияние антагониста опиатных рецепторов налорфина на эффекты фенибута.

Методы исследования

Опыты проводились на крысах самцах линии Вистар весом 180--200 г и на беспородных белых мышках самцах весом 20--23 г. Применялись блокаторы ГАМК-рецепторов бикикуллин (1,25 мг/кг), пикротоксин (1,75 мг/кг) и антагонист опиатных рецепторов налорфин (2,5 мг/кг). Для опытов были выбраны дозы бикикуллина и пикротоксина, которые не вызывали судороги в контрольных опытах. Бикикуллин вводился спустя 50 мин., пикротоксин и налорфин -- спустя 30 мин. после введения фенибута. Опыты начинали спустя 1 час после введения фенибута.

В поведенческих опытах определяли ориентировочно-двигательную активность животных и пороги эмоционального реагирования и агрессивности по методикам, описанным ранее /3/. Интенсивность каталепсии оценивали в баллах по слегка модифицированной методике Валдмайера и Деллини-Штула /9/. Анализ

гетическое действие в опытах на мышах определяли по методу горячей пластинки. Определялся латентный период появления облизываний задних лап. Содержание ГАМК, дофамина (ДА), гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) определялось спектрофлуориметрически /5/.

Результаты опытов

Фенибут (100 мг/кг) достоверно подавлял ориентировочно-двигательную активность и несколько повышал пороги эмоционального реагирования. Бикукуллин сам существенно не влиял на двигательную активность и эмоциональность подопытных животных. Совместное применение бикукуллина и фенибута (1,25 мг/кг) не только устраняло, а даже потенцировало действие последнего (табл. 1, 2). Другой антагонист ГАМК рецепторов — пикротоксин также не снимал эффектов фенибута. Особенно отчетливо это проявлялось в отношении галоперидоловой каталепсии. Фенибут повышал галоперидоловую (0,25 мг/кг) каталепсию, а пикротоксин (1,75 мг/кг) понижал ее, однако, пикротоксин не влиял на потенцирующую каталепсию эффекта фенибута (рис. 1).

Антагонисты ГАМК также не влияли на анальгетический эффект фенибута (табл. 4). Хотя блокаторы ГАМК-рецепторов не антагонизировали поведенческим эффектам фенибута, бикукуллин эффективно антагонизировал повышению содержания ГАМК, вызванному фенибутом (табл. 4), в то же время повышение содержания дофамина и его метаболитов, наблюдаемое после введения фенибута, не устранялось бикукуллином. В целях анализа роли опийной системы в поведенческих эффектах фенибута изучалось влияние совместного применения фенибута и налорфина на поведение крыс. Налорфин (2,5 мг/кг) сам не влиял на ориентировочнодвигательную активность и эмоциональность животных, а вместе с фенибутом не изменял поведенческие эффекты последнего (табл. 1, 2).

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показывают, что бикукуллин и пикротоксин не устраняют, а, наоборот, несколько потенцируют поведенческие эффекты фенибута. В биохимических опытах бикукуллин также усиливает влияние фенибута

Таблица 1

Влияние фенибута с бихукуллином и налорфином на ориентировочно-двигательную активность крыс (в каждой группе по 10—12 животных). Достоверное различие по сравнению с контролем при $P < 0,01$ обозначено **

Вещество, доза мг/кг	Ориентировочно-двигательная активность	
	Кол-во *импульсов в актометре	Кол-во вставаний в актометре
Контроль: физиол. р-р	$59,4 \pm 5,1$	$6,4 \pm 0,7$
Фенибут 100	$29,0 \pm 4,3^{**}$	$0,9 \pm 0,1^{**}$
Фенибут 100+бихукуллин 1,25	$16,4 \pm 5,4^{**}$	$0,5 \pm 0,2^{**}$
Бихукуллин 1,25	$53,1 \pm 4,4$	$4,3 \pm 0,8$
Фенибут 100+налорфин 2,5	$22,3 \pm 3,1^{**}$	$1,2 \pm 0,8^{**}$
Налорфин 2,5	$54,8 \pm 3,1$	$8,6 \pm 1,2$

Таблица 2

Влияние фенибута в комбинации с бихукуллином и налорфином на пороги писка и агрессивности, вызванные электроболевым раздражением крыс (в каждой группе по 8—10 животных). Статистически достоверные различия по сравнению с контролем при $P < 0,05$ обозначены *

Вещество, доза мг/кг	Электроболевое раздражение	
	Порог писка	Порог агрессивности
Контроль: физиол. р-р	$20,8 \pm 1,1$	$26,7 \pm 1,4$
Фенибут 100	$28,3 \pm 1,4^*$	$29,4 \pm 2,3$
Фенибут 100+бихукуллин 1,25	$29,9 \pm 2,0^*$	$39,5 \pm 1,4^*$
Бихукуллин 1,25	$16,4 \pm 1,4$	$24,0 \pm 1,8$
Фенибут 100+налорфин 2,5	$27,9 \pm 1,6^*$	$30,5 \pm 2,7$
Налорфин 2,5	$18,4 \pm 1,5$	$24,8 \pm 1,8$

Таблица 3

Влияние совместного введения фенибута и бихукуллина на содержание ГАМК, дофамина, гомованилиновой кислоты и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты в стриатуме у крыс. (в каждой группе по 8—10 животных). Достоверные различия с контролем при $P < 0,05$ обозначены *

Вещество, доза мг/кг	ГАМК мкмоль/г	ДА мкг/г	ГВК мкг/г	ДОФАК мкг/г
Контроль: физиол. раствор	6,10±0,36	7,34±0,62	0,70±0,04	0,76±0,04
Фенибут 100	7,28±0,20*	9,34±0,31*	0,93±0,06*	0,94±0,06*
Фенибут 100+ бихукуллин 1,25	5,38±0,44	9,32±0,42*	1,02±0,08*	1,09±0,09*
Бихукуллин 1,25	5,42±0,34	7,01±0,54	0,76±0,08	0,89±0,04*

Таблица 4

Влияние пикротоксина (1,75 мг/кг) на анальгезию, вызванную введением фенибута (100 мг/кг) на горячей пластинке ($T = 53^{\circ}C$) у мышей. Пикротоксин вводился спустя 45 мин. после введения фенибута (в каждой группе по 8—10 животных). Достоверное различие с контролем при $P < 0,05$ обозначено *, при $P < 0,01$ **

Вещество; доза мг/кг	Латентные периоды лизания задних конечностей в секундах в разное время после введения фенибута		
	60 мин.	75 мин.	90 мин.
Контроль: физиол. р-р	12,4±1,5	14,8±1,8	13,0±1,4
Фенибут 100	30,4±4,4**	32,2±3,8**	31,5±3,4*
Фенибут 100+пикротоксин 1,75	42,8±5,8*	48,8±6,4*	41,3±5,1**
Пикротоксин 1,75	15,5±3,2	12,4±1,5	11,2±1,2

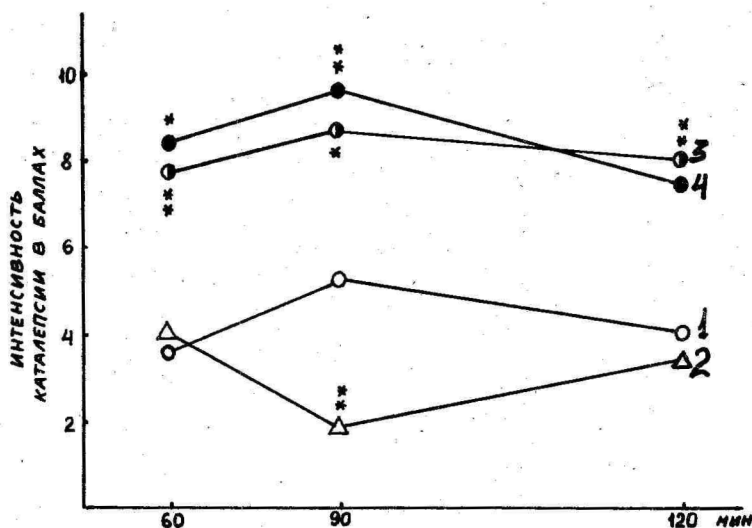


Рис. I. Влияние совместного введения фенибута (100 мг/кг) и пикротоксина (1,75 мг/кг) на галоперидоловую (0,25 мг/кг) каталепсию у крыс. 1 — галоперидол, 2 — галоперидол + пикротоксин, 3 — галоперидол + фенибут и 4 — галоперидол + фенибут + пикротоксин. По оси абсцисс время после введения галоперидола. Статистически достоверные различия с контролем при $P = 0,05$ обозначено — *, при $P = 0,01$ — **.

на метаболизм ДА. Параллелизм в эффектах комбинированного применения фенибута и бихукуллина на поведение и метаболизм ДА в мозге животных позволяет предположить, что в эффектах фенибута на поведение возможную роль играет дофаминергическая система. С другой стороны, можно предположить, что действие фенибута опосредуется через т.н. бихукуллин-нечувствительные ГАМК-рецепторы. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что бихукуллин антагонизирует влияние фенибута на содержание ГАМК в стриатуме, а также данные, полученные другими авторами в опытах с баклофеном /4, 8/.

Потенцирование поведенческих эффектов фенибута бихукуллином и пикротоксином можно объяснить тем, что эти вещества усиливают высвобождение ГАМК в стриатуме /6/. Хотя ряд данных указывает, что в эффектах производных ГАМК участвует опиатная система /8/, в наших опытах введение налорфина не влияло на поведенческие эффекты фенибута. Однако эти предварительные опыты не позволяют полностью исключить опиатную систему из механизма действия фенибута. Так, недавние исследования /8/ показали, что баклофен вызывает повышения освобождения метанкефалина в мозге через бихукуллин-нечувствительные ГАМК-рецепторы.

Литература

1. Ковалев Г.И. Нейрохимическое изучение структурных аналогов и производных гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. канд. дисс., М., 1980.
2. Майсов Н.И., Чипаливили, М.Д., Алексидзе Н.Г., Раевский К.С. Захват H^3 гамма-аминомасляной кислоты глиальными клетками и с синапсосомами коры мозга крыс при действии психотропных веществ. — Бюлл. эксп. биол., 1977, 83, 5, 561--563.
3. Жарковский А.М. Роль хвостатых ядер, ядер шва среднего мозга и миндалевидного тела в эффектах дофаминергических веществ на эмоциональное поведение крыс. — Труды по медицине АХХТУ. Проблемы шизофрении и психофармакологии. Тарту, 1977, 28--42.
4. Bowery, N.G., Hill, D.R., Hudron, A.L., Doble, A., Shaw, J.S., Turnbull, H.J. (-) Baclofen decreases neurotransmitter release in mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. Nature, 1980, 283, 92-94.

5. Early, C.J., Leonard, B.E. Isolation and assay of nor-adrenaline, dopamine, 5-hydroxy-tryptamine and several metabolites from brain tissue using disposable bio-rad columns packed with sephadex G-10. - Journal of Pharmacological Methods, 1978, 1, 67-79.
6. Heyden, van der J.A.M., Venema, K., Korf, J. In vitro release of endogenous -aminobutyric acid from rat striatum: Effects of muscimol, oxotremorine and morphine. J. Neurochem., 1980, 34, 1648-1653.
7. Iversen, L.L., Spokes, E., Bird, E. GABA systems in human brain Huntington's disease and schizophrenia. Neurotransmitters, 1978, vol. 2, 3 - 10.
8. Sawynok, J., Labella, F.S. GABA and baclofen potentiate the K^+ -evoked release of methionine-enkephalin from rat striatal slices. - European J. Pharmacol., 1981, 70, 103-110.
9. Waldmeier, P.C., Delini-Stula, A.A. Serotonin-dopamine interactions in the nigrostriatal system. - European J. Pharmacol., 1979, 55, 363-373.

THE INFLUENCE OF GABA- AND OPIATE ANTAGONISTS ON THE EFFECTS OF FENIBUT

L.K. Răgo, A.M. Zharkovsky

S u m m a r y

Fenibut (100 mg/kg) significantly decreased motility as well as emotionality and raised GABA, DA, HVA and DOPAC content in the rat striatum. Bicucullin (1.25 mg/kg) could not antagonize these effects of fenibut. Picrotoxin (1.75 mg/kg) did not antagonize analgetic and haloperidol (0.25 mg/kg) induced catalepsy potentiating properties of fenibut. These blockers of GABA receptors succeeded in potentiating some behavioural effects of fenibut. Neither was nalorphine (2.5 mg/kg) able to attenuate behavioural effects of fenibut. It is suggested that fenibut largely acts via bicuculline insensitive GABA receptors.

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

С.М. Дриссон, Л.Х. Алликметс
Кафедра фармакологии

Роль дофамина (ДА) как нейромедиатора в различных частях центральной нервной системы хорошо известна. Дофаминергические нейроны находятся в полосатом теле, стволе мозга, гипоталамусе, гипофизе, спинном мозге и других частях мозга. В периферической нервной системе доказано существование ДА рецепторов в симпатических ганглиях и на постганглионарных окончаниях симпатической нервной системы /3, 10, 11, 12, 13/. В настоящее время не вызывает сомнения и существование ДА рецепторов в кровеносных сосудах различных органов (почки, сердце, конечности), где ДА вызывает расслабление гладких мышц сосудов, улучшение кровоснабжения /11, 13/, ДА применяется как лекарство для расширения почечных и коронарных сосудов. В других гладкомышечных органах наличие ДА рецепторов еще вызывает споры, хотя имеются уже доказательства в пользу их присутствия в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе /10, 12/.

Нашими предыдущими работами проведено сравнительное исследование действия ДА, альфа- и бета-адреномиметиков и их антагонистов на тонус гладкой мышцы тонкой кишки /5, 7, 8/. В этих опытах блокатор ДА рецепторов галоперидол в большей степени антагонизировал эффектам ДА, чем альфа- или бета-адреномиметикам.

В настоящей работе мы ставили перед собой цель использовать нейролептики (дофаминоблокаторы) для изменения чувствительности гипотетических дофаминовых рецепторов в тонком кишечнике крыс. Хорошо известно, что отмена хронического введения нейролептиков вызывает гиперчувствительность дофаминовых рецепторов в ЦНС и это действие антагонизируется параллельным введением лития хлорида /4, 19/. В настоящей работе исследовалось влияние ДА и норадреналина (НА) на тонус тонкого кишечника крыс в различное время после однократного и хронического введения нейролептиков галоперидола, хлорпромазина, метоклопрамида, хлорпротиксена, карбидина и клозапина.

Методика исследования

Опыты проводились на крысах самцах весом 180--250 г. Галоперидол вводился в дозе 1 мг/кг однократно и хронически один раз в день в течение 2-х недель. Литий хлорид вводился в дозе 2 мэкв/л одновременно с галоперидолом один раз в день. Другие нейролептики вводились однократно и хронически в течение 2-х недель в дозах: хлорпромазин (10 мг/кг), хлорпротиксен (10 мг/кг), левомепромазин (10 мг/кг), клозапин (20 мг/кг), карбидин (10 мг/кг), метоклопрамид (50 мг/кг). Крыс забивали спустя 2, 24, 38, 60, 72 и 120 часов после последней инъекции нейролептиков или физиологического раствора (в контрольных опытах). Изолированные отрезки (2,5 см) верхней части тонкой кишки крыс (от каждого животного по три препарата) помещали в оксигенируемый раствор Тирода при температуре 30° С. Изменение тонуса кишки регистрировали рычагом Энгельмана с соотношением плеч 1 : 2 при нагрузке на препарате в 0,3 г. Исследовали влияние предварительного введения нейролептиков на эффекты дофамина (ДА) и норадреналина (НА), выражавшиеся в расслаблении тонуса тонкого кишечника /5--8/. ДА применялся в концентрации 5×10^{-5} М, норадреналин 5×10^{-6} М. Изменение тонуса регистрировали на кимографах и наносили на миллиметровую бумагу. Каждое вещество испытывали на 5 животных. Время экспозиции препарата кишечника к катехоламинам равнялось 5 мин. Полученные результаты усредняли и вычисляли отклонения в процентах от данных контрольных опытов и стандартную ошибку. Сравнение данных проводили с использованием t-теста Стьюдента для $P \leq 0,05$ и $P \leq 0,01$.

Результаты исследования

В контрольных опытах оба катехоламина, ДА и НА, вызывали расслабление тонуса тонкой кишки. Ранее нами выяснено, что расслабляющее действие НА и адреналина на тонус кишечника несколько сильнее и наблюдается в меньших концентрациях, чем при ДА (5, 7, 8/. Расслабляющее действие оказывали и другие дофаминомиметики: апоморфин, амантадин и фенамин /7, 8/. В этих опытах на изолированных отрезках тонкой кишки

галоперидол и другие нейролептики, а также альфа- и бета-адреноблокаторы антагонизировали дофамино- и адреномиметикам /5--7/.

В настоящем исследовании однократное предварительное введение нейролептиков различной химической структуры (табл. I) антагонизировало расслаблению тонкой кишки, вызванному дофамином и норадреналином. Спустя два часа после введения нейролептиков они практически в равной степени ослабляли эффект обоих катехоламинов (табл. I). Исключение составил хлорпромазин, который сильнее антагонизировал действию норадреналина. Спустя 38 часов после предварительного однократного введения нейролептиков антагонистическое действие галоперидола, клозапина, метоклопрамида и карбидина на эффекты дофамина и норадреналина сохранялось, хотя было слабее (табл. I). Следует отметить, что спустя 48 часов после однократного введения галоперидола наблюдалось значительное усиление расслабляющего действия дофамина на тонус тонкой кишки (табл. I), т.е. имело место развитие гиперчувствительности дофаминовых рецепторов.

При предварительном хроническом введении галоперидола (табл. 2) развивалась выраженная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, зарегистрированная спустя 2--72 часа после последней инъекции галоперидола. Параллельное с галоперидолом введение лития хлорида полностью предупреждало эту гиперчувствительность (табл. 2).

Также некоторые другие нейролептики (хлорпромазин, клозапин, метоклопрамид) вызвали значительную гиперчувствительность рецепторов (табл. 2), хотя это действие наблюдалось только спустя 38--60 часов после их последней инъекции.

Статистически достоверное повышение чувствительности тонкой кишки к норадреналину вызывали только хлорпромазин и карбидин (табл. 2). За исключением карбидина, усиление действия норадреналина было слабее дофаминопотенцирующего действия нейролептиков (табл. 2).

Заключение

В результате настоящего исследования выяснено, что предварительное введение нейролептиков -- веществ с дофаминоблокирующим действием повышает чувствительность изолиро-

Таблица I

Изменение чувствительности катехоламинергических рецепторов тонкой кишки крыс на дофамин 5×10^{-5} М и норадреналин 10^{-6} М спустя 2 часа и 38 часов после однократного внутрибрюшинного введения нейролептиков. Приведены изменения в процентах ($M \pm m$) от контрольных данных (эффекты дофамина и норадреналина на фоне физиологического раствора приняты за 100 %). * — отмечены статистически достоверные различия от контроля при $P \leq 0,05$

Вещество, доза мг/кг	Спустя 2 часа после введения нейролептика		Спустя 38 часов после введения нейролептика		Спустя 48 часов по- сле галоперидола	
	ДА	НА	ДА	НА	ДА	НА
Контроль: физ. раствор	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Галоперидол 1,0	-55 \pm 3,4*	-48 \pm 4,6*	-32 \pm 4,4*	+5 \pm 2,2	+52 \pm 5*	+12 \pm 6,2
Хлорпромазин 10,0	-22 \pm 4,4*	-60 \pm 11,2*	-11 \pm 5,4	-8 \pm 4,8		
Хлорпротиксен 10,0	-66 \pm 6,1*	-56 \pm 4,4*	-12 \pm 4,6	-27 \pm 6,1*		
Левомепромазин 10,0	-50 \pm 7,8*	-52 \pm 12,1*	-10 \pm 6,4	-2 \pm 1,8		
Клозапин 20,0	-54 \pm 11,2*	-48 \pm 5,2*	-28 \pm 5,2*	-33 \pm 6,4*		
Метоклопрамид 50,0	-52 \pm 5,1*	-40 \pm 4,3*	-25 \pm 3,2*	-30 \pm 5,7*		
Карбидин 10,0	-50 \pm 12,7*	-33 \pm 6,8*	-28 \pm 3,7*	-30 \pm 4,0*		

Таблица 2

Изменение чувствительности катехоламинергических рецепторов тонкой кишки на дофамин (5×10^{-5} М) и норадреналин (10^{-6} М) спустя 38 и 60 часов после последней инъекции нейролептиков при их хроническом двухнедельном применении (ежедневные в/бр инъекции). Приведены изменения в процентах от контрольных данных в группе крыс, которым вводился физиологический раствор и стандартные ошибки к ним ($M \pm m$). * -- отмечено статистически достоверное различие от контроля при $P \leq 0,05$

Вещество, доза мг/кг	Спустя 38 часов после последней инъекции нейролептика		Спустя 60 часов после последней инъекции нейролептика	
	ДА	НА	ДА	НА
Контроль: физ. раствор	100 %	100 %	100 %	100 %
Галоперидол 1 мг/кг	$+180 \pm 34^*$	$-6 \pm 4,2$	$+150 \pm 21^*$	$+15 \pm 6,8$
Галоперидол + литий хлорид	$+5 \pm 3,8$	$-6 \pm 2,7$	$-4 \pm 2,7$	$+3 \pm 1,8$
Литий хлорид 2 мэкв/л	$-8 \pm 4,2$	$+2 \pm 1,2$	$-12 \pm 4,6$	$-4 \pm 3,1$
Хлорпромазин 10,0	$-7 \pm 2,9$	$-11 \pm 4,9$	$+25 \pm 4,1^*$	$+19 \pm 3,2^*$
Хлорпротиксен 10,0	$-20 \pm 3,6^*$	$-30 \pm 4,2^*$	$-93 \pm 22,4^*$	$-53 \pm 13,1^*$
Клозапин 20,0	$-18 \pm 3,2^*$	$-23 \pm 2,7^*$	$+37 \pm 5,2^*$	$+18 \pm 2,6^*$
Метоклопрамид 50,0	$+50 \pm 12,4^*$	$+18 \pm 2,2^*$	$+25 \pm 4,6^*$	$-67 \pm 14,2^*$
Карбидин 10,0	$-25 \pm 4,4^*$	$-40 \pm 9,2^*$	$+16 \pm 2,6^*$	$+30 \pm 3,4^*$

ванных отрезков тонкой кишки к дофамину. Расслабляющее тонус кишечника действие дофамина (по сравнению с норадреналином) усиливается значительно, особенно после введения галоперидола.

Среди испытанных нейролептиков хроническое введение хлорпромазина, клозапина и карбидина в одинаковой мере усиливает эффекты дофамина и норадреналина.

Наиболее существенным результатом работы является то, что параллельное с галоперидолом введение лития хлорида предупреждает развитие гиперчувствительности гладкой мышцы тонкой кишки к дофамину. Такое же предупреждающее действие лития хлорида на гиперчувствительность дофаминовых рецепторов в центральной нервной системе ранее четко установлено /4, 9/. Эти данные позволяют предсказать существование в гладкой мышце тонкой кишки неадренергических рецепторов, специфически чувствительных к дофамину.

Литература

1. Алликметс Л.Х. Исследования механизма действия нейролептиков. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тарту, 1980, 8—9.
2. Комиссаров И.В., Кривобок Г.К., Макарова Л.Е. О дофаминовых рецепторах гладких мышц. — Фармакол. токсикол., 1975, 38, 4, 419—423.
3. Комиссаров И.А., Реуцкая Т.И. Влияние дофамина на гладкие мышцы желудка крыс и особенности α -адренорецепторов мышечных клеток желудочно-кишечного тракта. — Бюлл. эксп. биол., 1978, 2, 180—182.
4. Нурк А.М., Алликметс Л.Х., Стэнли М. Синдром отмены морфина у крыс и действие хронического введения лития. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 96—98.
5. Юриссон С.М. Влияние дофаминергических веществ на гладкие мышцы. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 58—60.
6. Юриссон С.М., Алликметс Л.Х., Жарковский А.М. Избирательное повышение чувствительности дофаминовых рецепторов в тонком кишечнике крысы после отмены хронического введения нейролептиков. — В кн.: Тезисы докл. II Съезда фармацевтов Эстонской ССР. Таллин, 1981, 130—132.

7. Юриссон С.М., Жарковский А.М. Влияние дофаминергических веществ на гладкие мышцы тонкого кишечника крысы. — В кн.: Учен. зап. Тартуск. ун-та, вып. 523. Тарту, 1980, 126—131.
8. Юриссон С.М., Нурманд Л.Б., Аффинитет адренорецепторов гладкомышечных органов к разным дофамино- и адrenomиметикам. — В кн.: Тезисы докладов II Съезда фармацевтов Эстонской ССР. Таллин, 1981, 132—133.
9. Allikmets, L.H., Stanley, M., Gershon, S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. — Life Sci., 1979, 25, 165-170.
10. Enns, C., Schmieden, H., Cox, B. Effects of the automatic drug domperidone on guinea-pig isolated gastrointestinal tissue. — J. Pharm. Pharmacol., 1978, 30, 12, suppl. 34.
11. Goldberg, L.I., Kohli, J.D., Kotake, A.N., Volkman, P.H. Characteristics of the vascular dopamine receptors. Comparison with other receptors. — Fed. Proc., 1978, 37, 2396-2402.
12. Keabian, J.W., Galne, D.B. Multiple receptors for dopamine. — Nature, 1979, 277, 5692, 93-96.
13. Volkman, P.H., Kohli, J.D., Goldberg, L.I., Cannon, J.G., Lee, T. Conformational requirements for dopamine-induced vasodilatation. — Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.), 1977, 74, 8, 3602-3606.

CHANGES IN DOPAMINE RECEPTOR SENSITIVITY
OF THE JEJUNUM SMOOTH MUSCLE AFTER CHRONIC
ADMINISTRATION OF NEUROLEPTICS IN THE RAT

S.M. Jürisson, L.H. Allikmets

S u m m a r y

In experiments on male albino rats the effect of acute and chronic (once per day, two weeks) administration of neuroleptics: haloperidol (1 mg/kg), chlorpromazine (10 mg/kg), chlorprothixene (10 mg/kg), levomepromazine (10 mg/kg), clozapine (20 mg/kg), karbidine (10 mg/kg) and methoclopramide (50 mg/kg) on the action of dopamine (DA)

and norepinephrine (NE) on the isolated jejunum strips was studied.

Acute administration of neuroleptics counteracted the effects of DA and NE. Only haloperidol in 48-72 hrs after acute injection elicited an enhancement of DA effects. In 38 - 60 hrs after chronic use of neuroleptics haloperidol, chlorpromazine, clozapine and methoclopramide the hypersensitivity of jejunum smooth muscle to DA developed.

Parallel to haloperidol injection of lithium chloride prevented the development of DA receptors hypersensitivity in the jejunum. The existence of specific DA receptors in the gastro-intestinal tract is suggested.

КЛИНИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

ДЕЙСТВИЕ АПОМОРФИНА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

А.М. Адамсзо, Э.Э. Васар

Кафедра психиатрии и кафедра физиологии

В конце 70-х годов в литературе появились сведения о том, что апоморфин (АПО) при однократном введении в малых дозах оказывает благоприятное влияние на психосимптоматику больных шизофренией /4, 8/. Большинство авторов связывает такое действие малых доз АПО со стимуляцией пресинаптических дофаминовых рецепторов /4, 6, 8/. Однако данные последних лет показывают, что АПО может влиять на активность эндогенной опиатной системы /1/. Исследованиями Г.В. Морозова и соавт. /3/ установлено, что АПО блокирует опиатные рецепторы.

Исходя из вышеизложенного, в настоящей работе мы поставили перед собой следующие задачи: 1) исследовать психотропное действие однократного введения АПО больным шизофренией на фоне нейролептического лечения; 2) исследовать нейроэндокринологические эффекты АПО и их связь с клиническими проявлениями; 3) изучить после отмены психофармакотерапии действие курсового применения малых доз АПО, не вызывающих рвоту; 4) изучить действие комбинированного применения АПО и карбоната лития.

Материал и методика

На первом этапе было исследовано 20 больных шизофренией, из них 11 мужчин и 9 женщин в возрасте 20—64 лет, средний возраст достигал 40,4 лет, давность заболевания от 1 года до 40 лет (в среднем 15,0 лет), в основном хронические больные с выраженной шизофренической симптоматикой. Больных с параноидным или парафренным синдромом было 9, с маниакальным или гипоманиакальным синдромом — 6, с галлюцинаторным, гебефреническим, психосенсорным, ипохондрическим и субступорозным синдромами — по одному больному.

Двое больных в период исследования действия однократных доз АПО психофармакотерапии не получали, четверо больных лечились литием, остальные — нейролептиками, которые они стали принимать уже задолго до начала исследования. До введения АПО и спустя 30 и 90 минут после введения регистрировались: психическое состояние больного при помощи клинической оценочной шкалы АМП, субъективное самочувствие больного при помощи шкалы самооценки. Тест сложения по Крепелину, тесты тремора и тешинга были проведены до введения АПО и спустя 15—30, 45—60, 120—135 минут. В те же промежутки времени регистрировались частота пульса и артериальное давление. Апоморфин в виде 1%-го раствора вводили в дозе 3 мг подкожно. Исследование проводилось по двойной слепой методике: больному вводили в один день АПО, а на другой плацебо, причем ни больные, ни экспериментаторы не знали, когда вводился АПО, а когда плацебо.

У 10 больных (5 мужчин и 5 женщин), по-разному реагировавших на АПО, исследовалась кровь на содержание пролактина и соматотропина. Перед введением и 30 минут после введения 3 мг АПО из кубитальной вены больных было взято 5—6 мл крови. Форменные элементы крови осадили центрифугированием, а плазма в замороженном виде была переправлена в лабораторию гормональной регуляции, где содержание пролактина и соматотропина было определено радиоиммунологическим методом*.

Результаты исследования

После введения АПО улучшение психического состояния по оценкам шкалы АМП было зарегистрировано у 12 больных, при даче плацебо — у 4 больных. Ухудшение состояния отмечалось соответственно у 4 и 3 больных, изменений не наблюдалось соответственно у 4 и 13 больных (табл. I).

Изменения в психическом состоянии появились через 15—20 минут после введения АПО продолжительностью 30—60 минут. Улучшение психического состояния наблюдалось в ос-

* Авторы работы благодарны директору Института общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета А. Калжикорму и заведующему лабораторией гормональной регуляции К. Цильмеру за оказанную ими помощь при проведении гормональных исследований.

Таблица I

Изменения в состоянии больных шизофренией после введения апоморфина и плацебо

Показатель	Снижение		Повышение		Без изменений	
	АПО	плацебо	АПО	плацебо	АПО	плацебо
АМП	12	4	4	3	4	13
Частота пульса	14	9	5	2	1	9
Артериальное давление	12	2	3	8	5	10
Тремор	10	2	3	7	3	7
Теппинг	0	2	5	4	12	9
Тест сложения	1	1	4	8	8	4

новном в эмоциональной сфере: ослабли или исчезли напряженность и страх, поведение больных стало более свободным. У одного больного после введения апоморфина в течение 30—45 минут исчезли слуховые галлюцинации. У троих больных ослабла маниакальная симптоматика. К 90—120 мин. после введения АПО патологическая симптоматика возвращалась к исходному состоянию.

Тошнота или рвота наблюдались у 6 больных, в том числе у 2 больных, не получивших психотропного лечения. Изменения артериального давления имели тесную корреляцию со сдвигами в психической сфере: у больных с психическими сдвигами под влиянием АПО наблюдалось снижение систолического и пульсового давления, а при отсутствии психических изменений эти показатели не изменились. Частота пульса мало изменялась под влиянием АПО по сравнению с контролем. У 10 больных АПО снижал интенсивность тремора. Показатели тестов сложения по Крепелину и теппинга не имели существенных различий при АПО и плацебо.

Снижение содержания пролактина в сыворотке крови после введения АПО наблюдалось у 8 больных, а повышение содержания — у 2 больных, один из которых получал высокие дозы хлорпромазина (суточная доза 1 г). Никаких различий в изменениях содержания пролактина в сыворотке крови после введения АПО между клинически реагирующими и не реагирующими больными обнаружено не было. Изменения содержания соматотро-

пина находились в тесной корреляции с клиническими эффектами АПО, причем они оказались противоположными у женщин и мужчин. Благоприятное клиническое действие АПО у мужчин сопровождалось снижением содержания соматотропина в сыворотке, в то время как у женщин благоприятное действие АПО коррелировало с повышением содержания соматотропина. Больные, у которых содержание соматотропина не изменилось или изменилось в противоположную по сравнению с вышеизложенными данными сторону, клинически на АПО не реагировали.

Приведенные результаты предварительного исследования однократного применения АПО указывают на значительное психотропное действие малых доз апоморфина на фоне психофармакотерапии с нейролептиками у больных шизофренией.

Исследования были продолжены для выяснения собственного психотропного действия апоморфина при многократном введении без одновременного применения нейролептиков. С этой целью по двойной слепой методике с применением апоморфина использовалось и плацебо. Исследуемыми были 10 хронически больных шизофренией с выраженной симптоматикой. После 10-дневной отмены психофармакотерапии больным стали 4 раза в день вводить подкожно апоморфин гидрохлорид в дозах I—3 мг или плацебо в течение 10 дней. При появлении рвоты дозу АПО снижали до прекращения рвоты. Для регистрации изменений в состоянии больных были применены методики, аналогичные примененным в предыдущей части работы.

В ходе данной серии исследований выяснилось, что апоморфин в этой дозировке не снимает обострившуюся после отмены нейролептиков психосимптоматику. У двух больных пришлось изменить схему исследования и преждевременно снова перейти на нейролептическое лечение. Ни у кого среди остальных больных в ходе курсового применения АПО улучшения психического состояния не наблюдалось. Отчасти это может быть объяснено вынужденностью постепенно снижать дозы АПО у части больных в связи с его эметическим эффектом.

В третьей части работы исследовалось 10 больных шизофренией (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 21 до 56 лет, с давностью заболевания от 0,5 года до 40 лет, преимущественно с параноидной симптоматикой (у 2 больных был галлюцинаторный синдром, у 1 — маниакальный). Период отмены нейролептического лечения длился две недели, затем в течение 7 дней больные получали карбонат лития трижды в день с возраст-

такими суточными дозами от 1,2 до 1,8 г, причем содержание лития в сыворотке крови к концу этой недели колебалось в пределах 0,6—1,5 мэкв/л. В течение последующих 10 дней больным, кроме карбоната лития, стали 4 раза в день вводить 1% раствор апоморфина гидрохлорида подкожно в дозах от 2 до 5 мг (в зависимости от выраженности его рвотного действия у отдельных больных).

В связи с сильно выраженным обострением психосимптоматики в виде психомоторного возбуждения в период отмены нейролептического лечения у одного больного программа исследований была прекращена. Изменения психического состояния остальных 9 больных в ходе исследования приведены в таблице 2.

В результате применения карбоната лития некоторое улучшение психического состояния по сравнению с периодом отмены отмечалось у 5 больных, ухудшение — у 1 больного. В результате комбинированного применения карбоната лития и апоморфина психическое состояние по сравнению с периодом применения только карбоната лития улучшилось у 6 больных, ухудшение состояния отмечено не было.

Самые значительные сдвиги психического состояния больных под действием АПО были отмечены в эмоциональной сфере (ослабление напряженности, тревоги, страха, агитации) и в сфере познавательных процессов (снижение интенсивности бреда и галлюцинаций). Среди показателей гемодинамики под действием комбинированного действия лития и АПО отмечалось повышение систолического артериального давления у 6 больных.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой активности АПО на фоне нейролептического лечения, чего мы не наблюдали, как и Мелцер /6/, при введении одного только АПО. Этот факт говорит в пользу мнения, что действие АПО реализуется через два разных нейрохимических механизма /2/. Эти механизмы могут противодействовать друг другу, о чем свидетельствует эффективность АПО только на фоне блокады дофаминовых рецепторов нейролептиками. Нейроэндокринологические исследования показывают, что АПО оказывает неодинаковое влияние на эндокринологические показатели у мужчин и женщин, причем клинический эффект АПО у мужчин коррелиру-

Таблица 2

Изменения в психическом состоянии отдельных больных в ходе комбинированного применения карбоната лития и АПО после отмены нейролептической терапии. В скобках приведены содержание лития в сыворотке крови в мэкв/г и интенсивность симптоматики по регистрированным показателям шкалы АМП в баллах: + — 7 баллов, ++ — 7—13 баллов, +++ — 14—20 баллов, ++++ — 20 баллов

№№ п/п	Выраженность психосимптоматики по шкале АПМ			
	Перед от- меной	В конце перио- да отмены	После карбо- ната лития	После карбоната лития + АПО
1	++	+	+ (1,5)	+ (1,2)
2	+++	++	++ (0,9)	+ (1,3)
3	+++	++++	+++ (0,8)	++ (1,2)
4	++	++	+ (1,4)	+ (1,3)
5	+++	++	++ (1,2)	++ (1,0)
6	++	++	+ (0,7)	+ (1,2)
7	++	++++	+++ (0,6)	+++ (1,4)
8	++	+++	++ (0,8)	+ (1,0)
9	+	++	+++ (0,8)	+ (1,2)

ет с противоположным ожидаемому действию АПО на содержание соматотропина (АПО вызывал снижение содержания соматотропина в сыворотке).

Потенцирование всех эффектов АПО на фоне карбоната лития и эффективность АПО только на фоне нейролептиков указывают, что благоприятное действие АПО на психосимптоматику больных шизофренией, по-видимому, реализуется через недофаминергические механизмы. Учитывая то, что ионы лития вызывают сдвиг опиятного рецептора в сторону конформации антагониста /7/, а также данные Г.В. Морозова и соавт. /3/, что АПО блокирует опиятные рецепторы, вполне возможно, что благоприятное действие АПО связано с угнетением активности эндоргенной опиятной системы мозга.

Литература

1. Анохина И.П. Фармакологическое воздействие на эндогенные опиатные структуры как новый принцип терапии психических заболеваний и алкоголизма. — В кн.: IV Всес. симп. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Тезисы докладов. Рига, 1981, 46.
2. Васар Э.Э. Апоморфиновая гиперагрессивность — роль дофаминергической и эндогенной опиатной системы. — В кн.: Тезисы IX межреспубликанской конференции молодых ученых. М., 1981, 7—8.
3. Морозов Г.В., Панченко Л.Ф., Анохина И.П., Балашов А.М., Векшина Н.А., Брусов О.С. Влияние апоморфина на опиатные рецепторы головного мозга крыс. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1980, 90, 566—568.
4. Corsini, G.U., Del Zompo, M., Manconi, S., Cianchetti, C., Mangoni, A., Gessa, G.L. Sedative, hypnotic and anti-psychotic effects of low doses of apomorphine in man. — Adv. Biochem. Psychopharmacol., 1977, 16, 645—648.
5. Corsini, G.U., Del Zompo, M., Sanna, A., Arca, P., Gessa, G.L. Effects of Apomorphine in schizoaffective Patients. — In.: Abstracts of the 12th CINP Congress, Göteborg, 1980, 112—113.
6. Meltzer, H. Relevance of Dopamine Autoreceptors for Psychiatry: Preclinical and clinical Studies. — Sch. Bull., 1980, 456—475.
7. Pert, C.B., Snyder, S.H. Opiate receptor binding of agonist and antagonist affected differentially to sodium. — Mol. Pharmacol., 1974, 10, 868.
8. Tamminga, C.A., Schaeffer, M.H., Smith, R.C., Davis, J.M. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. — Science, 1978, 200, 567—568.

EFFECT OF APOMORPHINE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

A. Adamssoo, E. Vasar

S u m m a r y

The work has been carried out in three stages using the double blind method. At first single doses of apomorphine were applied in 10 patients subcutaneously against the background of neuroleptic treatment. A favourable, mainly sedative psychotropic effect on schizophrenic symptoms was obtained. In the second stage apomorphine was used as a course subcutaneously after the wash out period. The treatment of markedly expressed symptoms did not prove effective. In the third stage lithium was used during 7 days after the wash out period. During the following 10 days in addition to lithium apomorphine was applied. A favourable psychotropic effect was obtained in 6 patients out of 10. The results confirm the opinion that the psychotropic effect of apomorphine might be explained by the inhibition of the activity of the brain endogenous opiate system.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЛОРИСТОГО АММОНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕВРОЗАМИ

В.Э. Васар, Х.Р. Васар, Д.С. Мехилане
Лаборатория экспериментальной и клинической психо-
фармакологии НИИОМП ТГУ,
Республиканская Тартуская клиническая психоневро-
логическая больница,
Кафедра психиатрии Тартуского госуниверситета

Психофармакологические препараты занимают существенное место в комплексном лечении психогенных заболеваний /1, 2/. Однако их широкое применение выявило и ряд серьезных проблем: развитие психической зависимости от транквилизаторов, способствование развитию психогенных расстройств личности и маскированных депрессий, частные побочные явления и др. /3/. С другой стороны, хотя психотерапия следует считать основным методом лечения неврозов, невозможно добиться высокой эффективности без комплексного использования всех основных методов лечения психических заболеваний включая и фармакотерапию /1, 4, 5/.

Хотя метод лечения психических больных хлористым аммонием известен более 40 лет, в настоящее время как в СССР, так и за рубежом это лечение проводится редко /6/. При лечении больных неврозами его более широкое применение ограничивалось и тем, что при традиционном способе применения аммония хлорида многие больные проявляли излишнюю тревогу и страх перед очередным сеансом лечения. Поэтому нередко курс лечения ограничивался 4--8 сеансами. Тем самым не всегда достигался желаемый терапевтический эффект. Опыт Республиканской Тартуской клинической психоневрологической больницы позволяет убедительно заключить о высокой терапевтической эффективности лечения больных невротическими состояниями путем внутривенного введения хлористого аммония /6, 7, 8/.

Целью настоящего исследования является анализ эффективности хлористого аммония при лечении больных неврозами и разработка методики его дифференцированного применения для лечения больных неврозами с высокой степенью тревоги и страха.

Материал и методика

Исследовано действие хлористого аммония при лечении 96 больных неврозами, из которых было 70 женщин и 26 мужчин. Средний возраст больных составлял 35 лет (от 15 до 58 лет). Длительность анамнеза колебалась от 0,5 до 14 лет. При этом наибольшая длительность заболевания наблюдалась у больных с астено-ипохондрическими (5,9 года) и астено-депрессивными синдромами (4,8 года) независимо от формы невроза (табл. I).

Клиническая эффективность лечения оценивалась при помощи Тартуской общей шкалы /9/. У 21 больного были проведены исследования некоторых кортикальных (тест с запоминанием, тест оперативной памяти, тест сложения по Крепелину, ассоциативный эксперимент и корректурный тест) и вегетативных функций (артериальное кровяное давление, частота пульса и дыхания по методике, выработанной на кафедре психиатрии ТГУ /10/.

21 больного лечили хлористым аммонием в виде его монокурсового применения. Остальные 75 больных перед лечением хлористым аммонием получили в течение 7--21 дня диазепам в дозах от 10 до 20 мг в сутки, однако, без достаточного клинического эффекта. Но окончательный положительный терапевтический эффект был достигнут последующим курсовым применением хлористого аммония.

Общая эффективность курса лечения

В результате анализа клинических данных по показателям Тартуской общей шкалы выяснилось, что вследствие курсового применения хлористого аммония наблюдалось значительное улучшение психического состояния (окончательный терапевтический эффект 4,0 и более) у 70 больных из 96, т.е. в 73% случаев. Без положительного терапевтического эффекта (окончательный эффект до 3,0) оказалось 15 больных (16%) из всех исследованных пациентов. Причем это были в основном больные из группы, не получавшей премедикацию диазепаном.

В общей сложности значительное улучшение от хлористого аммония в группе больных, не получавших предварительно диазепам, составляло 43%, и в группе больных, которым был про-

Таблица I

Клиническая характеристика исследованных больных

Синдром	Форма невроза	Невроз навяз- чивости	Депрес- сивный невроз	Невра- стения	Ипохондри- ческий не- вроз	Все- го
Астено-ипохондри- ческий	-	-	-	7	-	7
Тревожно-ипохондри- ческий	-	-	-	4	18	22
Тревожно-депрес- сивный	-	7	15	-	-	22
Ипохондрически- депрессивный	-	-	9	6	10	25
Астено-депрессивный	-	-	6	6	-	12
Заторможенно-депрес- сивный	-	-	5	3	-	8
Всего		7	35	26	28	96

веден предварительно курс лечения диазепамом (от 7 до 21 дня), составляло 82%.

Анализ данных по отдельным формам неврозов показывает, что наибольшая терапевтическая эффективность достигнута у больных неврастенией (в 95% случаев значительный или полный терапевтический эффект) и больных ипохондрическим неврозом (86%).

На синдромологическом уровне проведенный анализ результатов исследования позволяет заключить, что наибольшая эффективность среди больных, предварительно получивших диазепам, была достигнута при астено-депрессивном (100%, астено-ипохондрическом (71%) и ипохондрически-депрессивном (84%) синдромах (табл. 2), а среди не получивших — при заторможенно-депрессивном синдроме (100%).

Монокурсовое лечение диазепамом больных тревожно-ипохондрическим и тревожно-депрессивным синдромами практически не привело к достаточному терапевтическому эффекту ни в одном случае. Возможно, это связано с кратковременным (от 7 до 21 дня) применением диазепама.

Применение хлористого аммония этими же больными без предварительного введения диазепама не только не дало поло-

жительного эффекта, но во многих случаях из-за выраженной тревоги приходилось даже прерывать лечение хлористым аммонием. Предварительное введение диазепама исключало у больных тревожно-депрессивным и тревожно-ипохондрическим синдромом излишнюю тревогу перед лечением хлористым аммонием и, окончательный терапевтический эффект при комбинированном курсе лечения достиг 76%.

По субъективным оценкам больных, в результате лечения хлористым аммонием повышалось настроение, улучшались самочувствие, аппетит и ночной сон. У больных неврастениями во многих случаях исчезали головные боли, нормализовывалась вегетативная лабильность, улучшалась работоспособность, повышалось либидо. При этом особенно важно отметить, что ни в одном случае не наблюдалось даже незначительных побочных явлений.

Изучение вегетативных показателей больных неврозами позволяет заключить, что лучше реагируют на лечение хлористым аммонием больные, у которых вегетативные расстройства имеют симпатотонический характер. У больных с благоприятным эффектом от хлористого аммония достоверным образом после введения препарата снижалось диастолическое кровяное давление (рис. 1). У больных с неблагоприятным эффектом непосредственно после введения хлористого аммония повышалось достоверным образом как систолическое, так и диастолическое артериальное давление. Характерно также, что у больных с неблагоприятным эффектом после введения хлористого аммония наблюдалось некоторое учащение пульса и дыхания (рис. 1). В ходе лечебного курса у больных с благоприятным эффектом имела также тенденция к снижению (нормализации) систолического и диастолического кровяного давления. По показателям кортикальных функций выяснилось, что в ходе лечения хлористым аммонием улучшается стабильность возбудительного процесса, наблюдается усиление возбудительного процесса во взаимодействии сигнальных систем и внутреннего торможения в старых словесных связях.

Заключение

Суммируя полученные данные можно заключить, что хлористый аммоний ввиду высокой эффективности и отсутствия соматических побочных явлений служит ценным средством в ком-

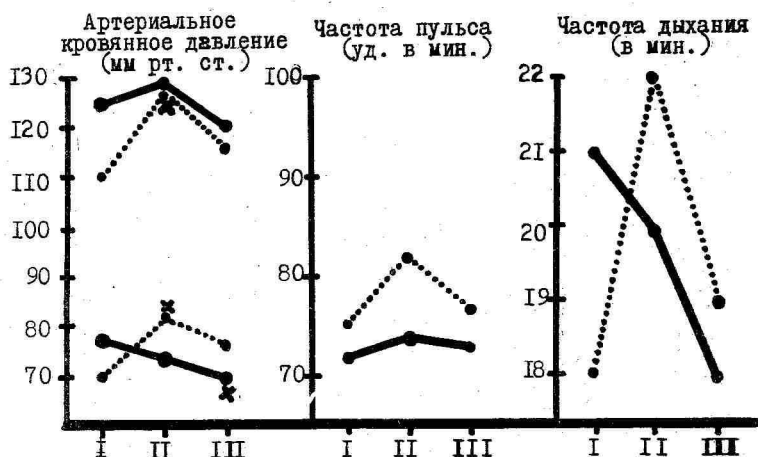


Рис. 1. Действие хлористого аммония на артериальное кровяное давление, частоту пульса и дыхания непосредственно и через час после его внутривенного введения. I — до введения, II — непосредственно и III — через час после введения; — больные с хорошим эффектом; — больные с неблагоприятным эффектом; x — $P < 0,05$.

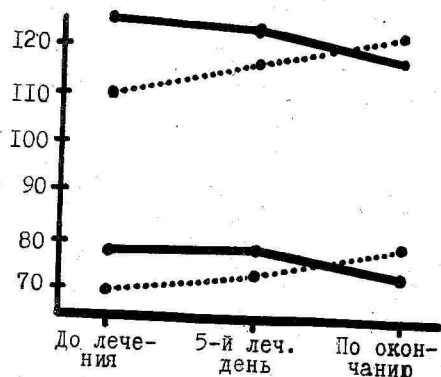


Рис. 2. Курсовое действие хлористого аммония на артериальное давление. — больные с хорошим эффектом; больные с неблагоприятным эффектом.

Таблица 2

Клиническая эффективность хлористого аммония у больных неврозами по данным общей Тартуской шкалы

	Терапевтический сдвиг от диазепама		Терапевтический сдвиг от хлористого аммония		Окончательный терапевтический эффект							
					без эффекта (до 3,0)	умеренный 3,5	значительный 4,0	полный 4,5 и выше				
Невроз навязчивости	2,2	-- 2,9 + 0,7	2,9	-- 3,7 + 0,8	I	20%	-	-	5	80%	-	-
Депрессивный невроз	2,0	-- 2,7 + 0,7	2,7	-- 4,2 + 1,5	2	11%	5	28%	3	17%	8	44%
Неврастения	2,4	-- 2,8 + 0,4	2,8	-- 4,5 + 1,7	-	-	I	5%	10	43%	12	52%
Ипохондрический невроз	2,0	-- 2,8 + 0,8	2,8	-- 4,4 + 1,6	2	7%	2	7%	10	36%	14	50%
Астено-ипохондрический синдром	2,6	-- 3,0 + 0,4	3,0	-- 4,1 + 1,1	-	-	2	29%	2	29%	3	42%
Тревожно-ипохондрический синдром	1,9	-- 2,7 + 0,8	2,7	-- 4,0 + 1,3	2	9%	3	14%	9	41%	8	36%
Тревожно-депрессивный синдром	2,2	-- 2,8 + 0,6	2,8	-- 3,9 + 1,1	3	20%	I	7%	2	13%	9	60%
Ипохондрически-депрессивный синдром	2,1	-- 2,4 + 0,3	2,4	-- 3,9 + 1,5	I	5%	2	11%	7	37%	9	47%
Астено-депрессивный синдром	2,4	-- 2,8 + 0,4	2,8	-- 4,6 + 1,8	-	-	-	-	4	33%	8	67%
Всего	2,2	-- 2,7 + 0,5	2,7	-- 4,1 + 1,4	6	8%	8	10%	24	32%	37	50%

плексном лечении больных неврозами. Его основным показанием являются больные неврастенней и депрессивным неврозом, у которых в качестве ведущих представлены астено-депрессивный, заторможенно-депрессивный и астенический синдромы. В случаях астенического состояния, понижения аппетита и либидо, годовных болей, невротической депрессии лечение хлористым аммонием следует считать методом выбора.

Эффективность хлористого аммония при лечении больных с высокой степенью тревоги и страха значительно повышается при комбинированном применении диазепама. Исследования кортикальных функций больных неврозами позволяют определить, что наибольшая эффективность лечения хлористым аммонием достигается в случаях, когда налично выраженное снижение силы возбудительного процесса и внутреннего торможения.

Литература

1. Карвасарский Б.Д. Неврозы. М., 1980, 358—375.
2. Dasberg H., Van Praag H.M. — *Acta psychiat. Scand.*, 1974, 50, 3, 326—340.
3. Мехилане Л.С., Вассар Х.Р. Изучение клинической эффективности левомепромазина, тримепразина, мелипрамина, амитриптилина, диазепама при лечении больных невротическими синдромами. — В сб.: Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. Таллин, 1977, 123—125.
4. Мехилане Л.С. Некоторые вопросы диагностики и лечения больных с психогенными заболеваниями. — В сб.: Актуальные проблемы психофармакологии. М., 1980, 55—65.
5. Деглин В.Я. Некоторые вопросы тактики комплексной терапии неврозов. М., 1974, 79—88.
6. Саарма Ю.М., Мехилане Л.С., Вассар Х.Р. Хлористый аммоний в лечении депрессивных состояний. — В сб.: Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. Таллин, 1977, 137—138.
7. Саарма Ю.М., Тикк П.Л., Кививаре Л.А., Пайс В.А. — В сб.: Вопросы клиники и терапии психических заболеваний. М., 1960, 335.
8. Саарма Ю.М., Пайс В.А., Кививаре Л.А., Тикк П.Л. — В сб.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Таллин, 1961, т. I, 220—227.
9. Саарма Ю.М. Опыт применения стандартной шкалы оценки со-

стояния психически больных. — В сб.: Реабилитация больных нервными и психическими заболеваниями. Л., 1973, 137—138.

10. Саарма Ю.М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.

THE EFFECTIVENESS OF AMMONIUM CHLORIDE TREATMENT
IN PATIENTS WITH NEUROSIS

V. Vasar, H. Vasar, L. Mehilane

S u m m a r y

The effectiveness of ammonium chloride treatment (ACT) was studied in 96 neurotics (35 with depressive neurosis, 28 with hypochondrial neurosis, 7 with obsessive neurosis and 26 with the diagnosis of neurasthenia) with clinical and experimental methods.

The influence of ACT was beneficial in patients with retarded and asthenic depressive syndromes. The results of ACT were less beneficial in patients with anxiety and apprehensive symptoms but the effect of ACT in these patients was impaired by diazepam pretreatment (during 1-3 weeks).

РОЛЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Х.Я. Вара, Х.Э. Сибуль

Кафедра психиатрии ТГУ,

Имеевская республиканская психоневрологическая больница

При лечении больных алкоголизмом применяются психотропные средства в комплексе противоалкогольного лечения. Известно, что основные препараты противоалкогольного лечения (апоморфин и дисульфирам) сами являются веществами, обладающими психотропным действием. Апоморфин выступает в качестве агониста дофамина на пре- и постсинаптической мембране /5/. Действие дисульфирама сложнее — он служит ингибитором дофамин-бета-гидроксилазы, ксантиноксидазы, аминокислотной оксидазы и вследствие торможения микросомальной ферментной системы печени вызывает удлинение или усиление действия некоторых лекарств /6/. Следовательно, комбинация психотропных средств с этими препаратами может обуславливать изменение фармакологического эффекта.

Основными показаниями к применению психотропных средств у больных алкоголизмом являются расстройства сна, невротические аффективные нарушения и влечение к алкоголю. Определение эффективности этих препаратов в качестве средств подавления влечения к алкоголю сложно из-за методических трудностей оценки степени зависимости от алкоголя. Для выяснения эффективности и дифференцированных показаний необходимо изучение действия психотропных средств на основе объективных экспериментальных данных.

Материал и методика

Нами изучалось действие некоторых психотропных средств, в том числе апоморфина и дисульфирама под плацебо-контролем на 185 мужчинах, больных алкоголизмом (табл. I). Чтобы количественно выразить данные о динамике клинического состояния больных под воздействием лечебного курса, нами применялись: тест кратковременной памяти (КрП), опыт запоминания (ОЗ) и ассоциативный эксперимент (АЭ). Электрокардио-

граммы, фонокардиограммы и сфигмограммы регистрировались синхронно при помощи шестиканального ЭКГ (6-НЭК-3) реоэнцефалограммы при помощи реоэнцефалографа. Соотношение отдельных фракций белков сыворотки крови определялось при помощи электрофореза на бумаге, содержание электролитов — пламенно-фотометрическим методом.

Все полученные данные подверглись статистической обработке в вычислительном центре ТГУ по методикам вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

По нашим данным /2/, наиболее характерными нарушениями кортикальной деятельности у больных алкоголизмом являются нестабильность возбудительного процесса в ассоциативных связях и нарушение замыкательной деятельности во второй сигнальной системе. Исходя из этого нами представляются данные только о влиянии психотропных средств на функцию памяти и ассоциации (табл. I). Выяснилось, что курсовое применение хлордиазепоксида и комбинация траниллипромина со отеллазином (парстелин) и комбинация мепробамата с метамизилом вызывало достоверное повышение индекса памяти у больных алкоголизмом.

Под влиянием курса лечения дисульфирамом и тестостероном наблюдалось достоверное снижение индекса памяти. У больных алкоголизмом, у которых проводилось противоалкогольное лечение апоморфином, не наблюдалось изменений индекса памяти. Однако применение нейролептиков фенотиазинового ряда, главным образом в качестве снотворных, в течение противоалкогольного лечения апоморфином вызывало снижение индекса памяти. Другие препараты или их комбинации не вызвали существенных изменений в функции запоминания. Следовательно, для корригирования мнестических расстройств у алкоголиков целесообразно подавлять гиперактивные холинергические процессы с применением комбинации метамизила с мепробаматом или проводить активацию моноаминергических процессов с ингибитором МАО или его комбинацией с трифлуоперазином (парстелином). Апоморфин в комбинации с нейролептиками и дисульфирамом оказывают отрицательное влияние на функцию памяти.

В корреляции с интенсивностью злоупотребления алкоголем ($r = +0,47$) находится удлинение времени проведения тес-

та кратковременной памяти /2/. На основании этой взаимосвязи мы предполагаем, что данный показатель служит критерием степени патологического влечения к алкоголю. Изучение действия психотропных средств выявило, что дисульфирам и этаперазин вызывают укорочение времени КрП. Вероятно, эти препараты обладают угнетающим действием на влечение к алкоголю. Напротив, применение метамизила и Л-дофа вызывало удлинение времени КрП, что указывает на возможность обострения зависимости от алкоголя этими препаратами.

Положительное влияние на возбуждательный процесс в ассоциативной деятельности оказывают многие средства: мепробамат, жордиазепоксид, траналципромин, парстелин, дисульфирам, тестостерон, комбинация мепробамата с метамизилом. Курс лечения этаперазином вызывал удлинение латентного периода АЗ, что связано, вероятно, с седативным компонентом действия этого препарата. Тестостерон, траналципромин, парстелин и комбинация мепробамата с метамизилом обладают нормализующим действием на стабильность возбуждательного процесса в функции ассоциации у больных алкоголизмом.

По катamnестическим данным, среди больных, получивших лечение психотропными средствами, нарушение режима в ходе лечения или после выписки наблюдалось у 17% больных, но у больных, получивших лечение апоморфином или дисульфирамом, такие случаи отмечены у 34,5% /3/. Следовательно, курс лечения психотропными веществами повышает эффективность лечения алкоголизма.

Анализ выявил, что характерным у больных алкоголизмом является снижение уровня альбуминов и повышение глобулинов в сыворотке крови, при этом отдельные фракции сывороточных белков имели взаимосвязи с некоторыми кортикальными функциями /1, 4/. Поэтому важно проследить за состоянием белкообразовательной функции печени в ходе курса лечения. Под влиянием курса лечения тестостероном наблюдалось дальнейшее и достоверное снижение уровня альбуминов, а под влиянием метамизила — повышение. В результате курса лечения этаперазином развивалось достоверное снижение содержания глобулинов и α_2 -глобулиновой фракции в сыворотке крови. Следовательно, тестостерон углубляет, а метамизил и этаперазин нормализуют белкообразовательную функцию печени.

Амплитудно-частотный показатель (АСЧ) реоэнцефалограммы уменьшается в корреляции с злоупотреблением алко-

Таблица I

Показатели функции памяти и ассоциативного эксперимента (АЭ) у больных алкоголизмом до и после курса лечения психотропными веществами

Препарат	Кол-во больных	Суточная доза (мг)	Длительность курса (д)	Время кратковременной памяти (КрП)		Индекс памяти ОЗ		Латентный период АЭ		Колебание латентного периода АЭ	
				до курса	после лечения	до курса	после лечения	до курса	после лечения	до курса	после лечения
Плацебо	15		21	6,5	6,5	7,3	7,4	2,7	2,4	1,5	1,4
Метамизил (Мет.)	15	5	1-20	6,8	7,6	7,4	7,4	2,6	2,0	1,4	1,0
Мет. + Мепр.	10	5+400	21-42			7,6	7,9	2,5	1,8	1,2	0,8
Мепробомат (Мепр.)	10	400	1-20	-	-	7,6	8,7	2,5	1,5+	1,2	1,0
Мепр. + Мет.	10	400+5	21-42	-	-	7,6	9,3+	2,5	1,3+	1,2	0,5+
Хлордиазепоксид	21	20	21	-	-	7,3	7,4+	2,0	1,4+	0,9	0,5+
Транилципромин	21	20	1-20	-	-	7,8	8,2	1,7	1,0+	1,1	0,4+
Парстелин	21	20+2	21-42	-	-	7,8	9,0+	1,7	1,1+	1,2	0,6+
Этаперазин	15	12	15	7,3	6,6+	7,3	6,9+	1,9	2,3+	1,1	1,0
Л-дофа	15		15	6,9	5,9+	7,4	7,4	2,5	2,5	1,3	0,7+
Тестостерон пропионат	15		15	4,4	4,6	7,5	6,7+	3,0	2,3+	2,2	1,2+
Дисульфiram	25	750	30	5,3	4,0+	7,4	6,6+	2,7	2,1+	1,2	1,1
Апоморфин	15	-	30	6,7	6,6	8,0	8,0	2,2	2,0	1,1	1,0
Апоморфин + этаперазин	10	-	30	6,9	7,3	7,5	7,1+	2,6	2,7	1,4	1,4

Примечание: + обозначает достоверность при ($P \leq 0,05$) по сравнению с величиной до курса лечения

ля. Применение тестостерона вызывало дальнейшее уменьшение этого показателя. Другие препараты не оказывали существенного влияния на величину АСТ. Длительность механической систолы (Sm), время изгнания крови из желудочка (E) и средняя скорость распространения волны РЭГ (V_{REG}) у больных алкоголизмом достоверно короче, чем у здоровых лиц. Ни один из применяемых препаратов не вызывал нормализации выше-названных функциональных показателей.

Следовательно, большинство из изучаемых психотропных средств, обладающих дифференцированным действием на некоторые кортикальные функции, не оказывают нормализующего действия на нарушенные соматические функции. Противоалкогольные препараты — апоморфин, дисульфирам — сами не обладают свойствами корригировать нарушенные кортикальные и соматические функции. Более перспективно применение психотропных средств по дифференцированным показаниям в комплексе лечения алкоголизма и для предупреждения рецидивов.

Литература

1. Вяре Х.Я., Саарма Ю.М. О некоторых корреляциях соматического и психического компонентов при алкоголизме. — В кн.: Нозологическое видоизменение психопатологических синдромов. Клиника, патогенез и лечение алкогольных заболеваний. Душанбе, 1974, 162.
2. Вяре Х.Я. Об измененной реактивности и о взаимосвязях психохимических и соматических расстройств при алкоголизме. Автореф. докт. дисс., Тарту, 1975.
3. Вяре Х.Я., Пест А.А. О лечении и реабилитации больных алкоголизмом. — В сб.: Реабилитация неврологических и психических больных. Матер. конф. Тарту, 1979, 57.
4. Саарма Ю.М., Вяре Х.Я. О гепатоцеребральных взаимосвязях при алкоголизме. — В сб.: Актуальные вопросы социальной и клинической наркологии. Душанбе, 1976, II2.
5. Barchas, J.D., Berger, Ph.A., Ciaranello, R.D., Elliot, G.R. Psychopharmacology. From Theory to Practics, New-York, 1977, 30.
6. Zemaitis, M.A., Greene, F.F. Impairment of hepatic microsomal drug metabolism in the rat during daily disulfiram administration. — Biochem. Pharmacol., 1976, 25, 1355 - 1360.

PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT
OF PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

H.J. Väre, H.E. Sibul

S u m m a r y

In 185 male patients with chronic alcoholism the effect of methamisyl, meprobamate, chlordiazepoxide, tranlycypromine, perphenazine, L-DOPA, testosterone, propionate, disulfiram and apomorphine on the processes of higher nervous activity, cerebral blood-flow and serum globuline has been studied.

Most of the psychotropic compounds studied exerted a positive influence on memory disturbances, but did not elicit significant changes in protein synthesis or in cerebral blood-flow.

ДЕЙСТВИЕ ОДНОКРАТНОЙ ДОЗЫ ЦИКЛОДОЛА НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ И ВНД БОЛЬНЫХ ПАРАНОЙДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ю.А. Ливамети
Кафедра психиатрии

Циклодол (артан, паркопан, ромпаркин) обладает выраженным центральным м- и н-холинолитическим действием. Влияние препарата на периферическую холинореактивную систему менее выражено. В психиатрии центральные холинолитики нашли широкое применение как корректоры экстрапирамидных расстройств разной этиологии, в частности при нейролептической терапии психически больных /4/. Экспериментальные исследования показали, что препараты этой группы могут заметно влиять на ВНД человека и животных, усиливать действие снотворных и наркотических средств, предупреждать или устранять действие никотина, ареколина и других антихолинэстеразных веществ на центральную нервную систему /5/. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о важной роли холинергических механизмов в деятельности мозга, а с другой стороны, показывают, что использование фармакологических агентов открывает новый путь к более глубокому изучению нейрохимических механизмов высшей нервной деятельности как у человека, так и у животных /8/. Применение центральных холинолитиков как фармакологических анализаторов позволило установить, что для действия м-холинолитиков характерно депримирующее влияние на условные рефлексы, выражающееся в нарушении краткосрочной памяти и всех видов внутреннего торможения. Н-холинолитики оказывают на ВНД облегчающее действие, усиливается возбудительный и тормозной процессы, упорядочивается ВНД /2, 3/.

Действие этих препаратов изучено, главным образом, на различных подопытных животных /6/. В литературе имеется мало данных (или они фрагментарны) о влиянии центральных холинолитиков на ВНД у здоровых и больных.

Целью настоящего исследования явилось изучить влияние однократной дозы (4 мг) центрального м- и н-холинолитика циклодола на клиническое состояние и ВНД больных параноид-

ной шизофрении на фоне повседневной нейролептической терапии. Причиной выбора именно этого препарата явилось обстоятельство, что во многих экспериментальных исследованиях, изучающих влияние курса лечения нейролептиками, у больных также часто приходится применять циклодол как корректор. Применение однократной дозы циклодоло 4 мг (0,04—0,07 мг/кг) при нейролептической терапии довольно распространено и можно ожидать появления преимущественно центрального эффекта. Во-вторых, циклодол, являясь центральным м- и н-холинолитиком, позволяет наблюдать за изменениями клинического состояния и ВНД больных в условиях воздействия на обе холинореактивные системы мозга.

Материал и методика

Исследования проводились с 12 больными параноидной шизофренией (ср. возраст 27 лет, ср. продолжительность болезни 8 лет; 4 женщины, 8 мужчин), из которых 5 больных в качестве лечения получали в среднем 15 мг трифтазина вместе с 225 мг аминазина в сутки, 6 больных — только 5,5 мг галоперидола и 1 больной — 225 мг аминазина в сутки. Ни у одного больного во время исследования не наблюдалось явных экстрапирамидных расстройств. Исследования клинического состояния и ВНД у всех больных проводились два дня подряд всегда в одно и то же время дня (с 16 до 20 часов) перед дачей циклодоло или плацебо (т.н. фоновое состояние) и I и 3 часа спустя после приема препаратов. Во время проведения исследования больные получали назначенные им нейролептики после окончания опытов. Больных разделили на две группы (по 6 человек), при этом первая группа больных на I исследование получала плацебо, на 2 — циклодол, а больные второй группы — наоборот.

Для исследования клинического состояния больных применялась Тартуская шкала самооценки больных /9/. Исследование ВНД больных проводилось по комплексу методик, выработанных и успешно применяемых в Тарту, позволяющих изучить силу и уравновешенность основных кортикальных нервных процессов в деятельности обеих сигнальных систем и их взаимодействий с вегетативной регуляцией /7/. Полученные данные обрабатывались статистическими методами.

Результаты исследования

Проведенные исследования показали (рис. I), что однократные дозы плацебо или циклодола вызвали статистически малодостоверные сдвиги в ВЧД больных. Показатели состояния возбудительного процесса во II сигнальной системе под влиянием плацебо имели разнонаправленные сдвиги, в I сигнальной системе они выражали ухудшение, а в совместной деятельности сигнальных систем выявилось некоторое их улучшение. Циклодол более равномерно ослаблял возбудительный процесс в механизмах II сигнальной системы, оставляя незатронутыми I сигнальную систему и взаимодействие сигнальных систем. Ухудшение краткосрочной памяти как проявление ослабления способности к образованию новых связей во II сигнальной системе также несколько более выражено при применении циклодола. Если с применением плацебо точность образованных связей во II сигнальной системе несколько улучшается, то под влиянием циклодола их репродукция затрудняется. Долговременная память, по сравнению с плацебо, под влиянием циклодола не изменялась. На механизмы внутреннего торможения ни циклодол, ни плацебо однонаправленного влияния не оказывали. В то же время выявилось, что при применении плацебо несколько ухудшилось равновесие между возбудительным и тормозным процессами в ВЧД больных, особенно в механизмах I сигнальной системы. Циклодол, наоборот, улучшал взаимодействие этих кортикальных нервных процессов. В вегетативной регуляции у исследованных больных не выявлялось каких-либо определенных или статистически значимых сдвигов. Ни у одного больного не было чувства сухости во рту, тахикардии, нарушения аккомодации, что считается характерным для периферического холинолитического эффекта /1/. По шкале самооценки состояния больных под влиянием плацебо также не имелось заметных и однонаправленных сдвигов. При словесной оценке самочувствия из 12 больных трое заметили общее успокоение, а двое — чувство бодрости. Циклодол в незначительной степени улучшал самочувствие исследованных больных. При расспросе об особенностях самочувствия под влиянием этого препарата 6 больных отмечали у себя некоторую усталость и успокоение.

Таким образом, можно сказать, что под действием цикло-

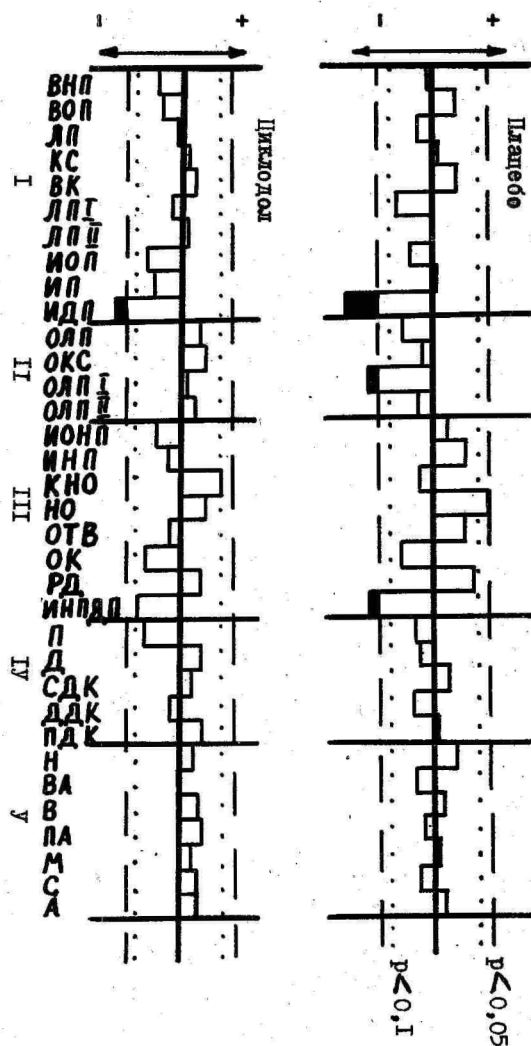


Рис. I. Максимальные отклонения (t) в показателях ВНИ и самооценки больных под влиянием однократной дозы плацебо и циклофосфата (4 мг).

+ улучшение показателя, — ухудшение показателя; ВП — время непосредственного повторения, ВОП — время оперативного повторения в тесте оперативной памяти; ЛП — латентный период ассоциативного эксперимента, КС — кол-во сложенных в тесте вычисления по Крепелину, ВК — время решения корректурного теста, ЛП I, ЛП II — латентный период I и II половины опыта с моторным рефлексом, ИОП — индекс операт. памяти, ИП — индекс памяти в опыте с запоминанием, ИДП — индекс долговременной памяти, ОЛП — отклонение латентных периодов в ассоциативном эксперименте, ОКС — отклонение в количестве сложенных в тесте Крепелина, ОЛП I, ОЛП II — отклонения латентных периодов I и II половины опыта с моторным рефлексом, ИОНП — индекс оперативных неадекватных повторений, ИНП — индекс неадекватных повторений в опыте с запоминанием; КНО, НО — кол-во неадек. и низкокачественных ответов в ассоциативном эксперименте, ОТВ — ошибки в тексте вычисления по Крепелину, ОК — кол-во ошибок в корректурном тесте, РД — кол-во растормаживаний дифференцировок в опыте с моторным рефлексом, ИНПДП — индекс неадекватных повторений в опыте долговременной памяти, П — частота пульса, Д — частота дыхания; СДК, ДДК, ПДК — систолическая, диастолическая и пульсовое давление крови, Н — настроение, ВА — волевая активность, В — внимание, ПА — память, М — мышление, С — сон, А — аппетит. I — группа показателей, характеризующих состояние возбудительного процесса в ВПД, II — уравновешенность основных кортикальных нервных процессов, III — состояние внутреннего торможения, IV — тонус регуляторных механизмов вегетативной нервной системы, V — данные самооценки больных.

дола ослабляется возбудительный процесс и снижается возможность образования новых словесных связей во II сигнальной системе, а также ухудшается точность их воспроизведения. В I сигнальной системе и в механизмах взаимодействия сигнальных систем на состояние возбудительного процесса циклодол заметного влияния не оказывал. Не изменялось также состояние внутреннего торможения в кортикальных сигнальных системах, хотя улучшалось равновесие между возбудительным и внутренним тормозным процессами.

Необходимо учитывать, что описанный эффект циклодола наблюдался у больных параноидной шизофренией на фоне проводимой нейролептической терапии. Вполне возможно, что действие тех же или иных однократных доз этого холинолитика без сопутствующей нейролептической терапии на ВЧД и клиническое состояние больных будет иным.

Литературы

1. С.В. Аничков. Избирательное действие медиаторных средств. Д., 1974.
2. Ю.С. Бородин, В.А. Крауз. Фармакология краткосрочной памяти. М., 1978.
3. С.Н. Голиков, А.Т. Селиванова. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. — В сб.: Достижения современной фармакологии. Д., 1976, 193—202.
4. Гурович, И.Я., Циклодол. — В кн.: Лекарственные препараты, применяемые в психиатрии. М., 1980, 194—197.
5. П.П. Денисенко. Сравнительное влияние веществ, возбуждающих и блокирующих холинореактивные системы, на биоэлектрическую активность коры и ретикулярной формации головного мозга. — Фармакология и токсикология, 1962, 25, 1, 8—15.
6. П.П. Исакова. Влияние нивалина и амизина на электроэнцефалограмму и ориентировочные реакции человека. — Ж. высшей нервной деятельности, 1965, 15, 6, III3—III22.
7. Ю.М. Саарма. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.
8. А.Т. Селиванова, С.Н. Голиков. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. Д., 1975.
9. J. Saarma. Psühhopatoologia. Tallinn, 1977.

THE INFLUENCE OF A SINGLE DOSE OF CYCLODOL
(ARTAN) UPON THE HIGHER NERVOUS ACTIVITY
AND CLINICAL STATE OF PARANOID SCHIZOPHRENICS

J. Liivamägi

S u m m a r y

The study of the influence of a single dose (4 mg) of cyclodol compared with placebo was carried out in paranoid schizophrenic patients at the same time with the neuroleptic treatment. 22 indicators of higher nervous activity, 5 indicators of vegetative regulation and 7 indicators of clinical state were examined before the administering of placebo or cyclodol and in an hour's and in three hours' time. It turned out that under the influence of cyclodol the intensity of the excitatory process weakened, the equilibrium of excitatory and inhibitory processes became better. The 4 mg dose of cyclodol didn't cause considerable cholinergic effect, the feeling of the patients improved to a certain degree.

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ТРЕВОГИ И СТРАХА БОЛЬНЫХ НЕВРОЗАМИ

И.С. Мехилане
Кафедра психиатрии

В процессе развития невроза психотравма может привести к формированию нового, отличающегося от нормального состояния мозга с измененными взаимоотношениями коры и подкорковых образований в степени, требующей вместе с психотерапией и фармакологической коррекции /15, 16/. До последнего времени в психофармакотерапии неврозов ведущее место занимают транквилизаторы, вместе с тем данные экспериментальной психофармакологии о седативных, транквилизирующих, антидепрессивных и других свойствах антидепрессантов и нейролептиков позволяют предполагать их высокую эффективность при лечении больных неврозами /1, 4, 5/. Богатый опыт психофармакотерапии неврозов недостаточно систематизирован, ибо все сложные состояния тревоги и страха (психопатологические, психомоторные и вегетативные) в клинической практике зачастую не подлежат подробному анализу, а эффективность психотропного препарата оценивается как угнетающее, седативное, транквилизирующее и др. суммарно в отношении всех симптомов тревоги и страха. Однако формы клинического проявления тревоги и страха крайне различны. Если в экспериментальной психофармакологии четко различают понятия эмоциональное выражение, эмоциональное переживание и в действии психотропных препаратов — транквилизирующее, седативное, антиагрессивное и другие понятия, то и в клинической практике они зачастую имеют однозначное, угнетающее действие.

Материал и методика

В настоящем исследовании проанализированы результаты лечения 463 больных неврозами с применением нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов. Диагноз невроза ставился по общепризнанным критериям диагностики неврозов /3, 6, 9/ в клинических условиях не менее, чем 3—4 психиатрами.

Для объективизации клинической оценки психотропного эффекта препаратов использовались следующие клинические шкалы: Тартуская шкала неврозов, Тартуская общая шкала, шкалы Гамильтона, АМП и БПРС. Высшая нервная деятельность исследовалась при помощи комплекса методик, разработанных на кафедре психиатрии Тартуского гос. университета /17, 18/.

Таблица I

Клиническая характеристика больных

Признак	Всего	Форма невроза		
		300,4	300,5	300,7
Количество больных	463	160	154	149
мужчин	179	44	49	86
женщин	284	116	105	63
Средний возраст	36	38	34	36
Ведущий синдром:				
Эмоциональной лабильности	46	8	29	9
Астенический	58	10	43	5
Ипохондрический	66	8	9	49
Депрессивно-ипохондрический	55	10	14	31
Депрессивный	52	32	6	14
Астено-депрессивный	61	43	11	7
Ипохондрически-депрессивный	59	39	8	12
Навязчивый	66	10	34	22

Применялись следующие суточные дозы препаратов (в мг): левомепромазин 12,5—25, тримепразин 7,5—15, тиоридазин 30—75, хлорпротиксен 30—50, метофеназин 7,5—15, галоперидол 1,0—1,5, имипрамин 25—75, амитриптилин 25—75, тримепримин 25—75, пиразидол 25—75, тразодон 50—100, диазепам 10—20, мезапам 30—50, фенибут 500—750, тофизолам 150—300, ципрогептадин 6—12. Препараты применялись перорально в течение 3—5 недель в виде монотерапевтического курса (Исследования по изучению действия тразодона и пиразидола проведены совместно с Ю.М. Саарма и М.М. Саарма).

Результаты исследования

Суммарная оценка эффективности препаратов по данным

клинических шкал показывает, что наиболее эффективными средствами оказались галоперидол, тиоридазин, метофеназин, хлорпрописон, амитриптилин и фенибут, где полная редукция симптомов или значительное улучшение (окончательный эффект по Тартуской общей шкале 4,0 и выше) наблюдались более, чем в 90% случаев. Транквилизаторы мезапам, диазепам, тофизолам, а также левомепромазин, пиразидол и мелипрамин значительно уступали по эффективности вышеуказанных препаратов (табл. 2). Это различие может быть связано с более широким спектром действия первой группы психотропных препаратов, более узкой во втором случае. Как известно, левомепромазин показан к применению для больных неврозами с преобладанием в клинической картине возбуждения, ажитации, бессонницы, симпатикотонии и других явлений стресса /1, 13/. Однако суммарная оценка эффективности препаратов не дает возможности судить об их дифференцированных показаниях.

Анализ эффективности препаратов на уровне синдрома выявил также ряд значительных различий в действии изучаемых препаратов. При лечении больных ведущим синдромом эмоциональной лабильности эффективными оказались транквилизаторы (диазепам, мезапам, тофизолам), нейролептики (тиоридазин, хлорпрописон, тримепразин, метофеназин) и антидепрессанты (амитриптилин, тримепримин, тразодон). Однако из-за некоторых сопутствующих явлений указанные нейролептики и антидепрессанты переносились больными хуже транквилизаторов. При астеническом синдроме наилучшие результаты достигнуты препаратами фенибут, диазепам, тофизолам, мезапам, галоперидол и мелипрамин. Эффективность ципрогентадина была наилучшей при варианте астенического синдрома, где наличествовали выраженные вегетативные признаки, аменорея, гиперестезия, зуд и другие сомато-вегетативные признаки. Лечение больных астеническим синдромом нейролептиками и антидепрессантами не только малоэффективно, но в некоторых случаях даже значительно усугубляет астению. При лечении ипохондрического синдрома эффективность транквилизаторов оказалась недостаточной. Полная редукция симптомов и значительное улучшение достигнуты в 36% случаев. Эффективность нейролептиков и антидепрессантов, которые назначались в соответствии с вариантами ипохондрического синдрома, оказалась значительно выше — полная редукция симптомов и значительное улучшение достигнуты в 82% случаев. При синдроме навязчивости наибо-

более эффективными препаратами оказались галоперидол, метофеназин и другие нейролептики в малых дозах. При депрессивном синдроме зависимо от его варианта оказались наиболее эффективными амитриптилин, имипрамин, тразодон, пиразидол, а также некоторые из нейролептиков — хлорпротиксен, тиоридазин, метофеназин. Эффективность транквилизаторов при лечении больных депрессивным синдромом оказалась частичной.

В дальнейшем нами проводился анализ эффективности лечения на уровне симптомов тревоги и страха. Из показателей клинических шкал выделены следующие варианты тревоги и страха (табл. 3): психическая тревога, сомато-вегетативные симптомы тревоги и страха, диффузный, неопределенного характера страх, сверхценные мысли страха, навязчивый страх. Психическая тревога как состояние неопределенного беспокойства и внутренней напряженности устранялась полностью транквилизаторами, а также тримепримином, амитриптилином, тиоридазином и некоторыми другими препаратами. Сомато-вегетативные признаки тревоги и страха (сердцебиение, повышение кровяного давления, учащение мочеиспускания и другие) устранялись в первую очередь диазепамом, мезапамом, тофизопамом. При диффузном, неопределенного характера, иногда приступообразного течения страха средствами наиболее высокой эффективности являлись левомепромазин, амитриптилин, тримепримин, тразодон, диазепам и хлорпротиксен.

Сверхценные мысли страха по результатам данного исследования исчезали в первую очередь с применением нейролептиков (тиоридазин, тримепразин, хлорпротиксен, метофеназин) и антидепрессантов (амитриптилин, тримепримин, тразодон, имипрамин). Характерно, что депрессивные мысли и депрессивное настроение устранялись теми же препаратами, как и сверхценные мысли страха. При различных фобиях, где опасения приобретают характер определенной фабулы, острый аффект тревоги и страха зачастую был мало выражен. Как правило, больные с навязчивым страхом имели длительный анамнез заболевания, где тесно переплетаются преморбидные особенности личности больного и изменения, вызванные длительным заболеванием. Эффективность транквилизаторов в этих случаях выражалась в слабой степени. Высокая эффективность лечения больных с навязчивым страхом достигалась тримепразином, тиоридазином, хлорпротиксеном, метофеназином, галоперидолом и исследованными антидепрессантами.

Таблица 2

Результаты лечения психотропными препаратами больных неврозами (в таблице приведено распределение больных в зависимости от окончательного эффекта лечения в абсолютных цифрах и в процентах к общему числу больных, леченных данным препаратом)

Препараты	Всего больных	Эффект по Тартуской общей шкале							
		+++		++		+		±	
		абс. %		абс. %		абс. %		абс. %	
Левомепромазин	22	4	19	10	45	5	22	3	14
Тримепразин	20	10	50	7	35	3	15	-	-
Тиоридазин	46	40	87	3	6,5	3	6,5	-	-
Хлорпро- тиксей	40	31	77,5	5	12,5	2	5	2	5
Метофе- назин	19	14	74	3	16	1	5	1	5
Галопе- ридол	16	12	75	4	25	-	-	-	-
Имипрамин	21	10	48	4	19	4	19	3	14
Амитрип- тилин	19	14	74	3	16	1	5	1	5
Тримепри- мин	22	16	73	3	14	2	9	1	4
Пиразидол	12	5	42	3	25	2	16,5	2	16,5
Тразодон	12	6	50	4	33	2	17	-	-
Диазепам	54	25	48	15	28	7	13	6	11
Мезапам	48	12	25	16	33	12	25	8	17
Фенибут	21	14	67	5	24	2	9	-	-
Тофизрпам	48	28	58	10	21	5	10,5	5	10,5
Ципрогеп- тадин	43	19	44	16	37	4	9,5	4	9,5

+++ полная редукция симптомов, окончательный эффект по Тартуской общей шкале 4,5 и выше

++ значительное улучшение, окончательный эффект 4,0--4,5

+ умеренное улучшение, окончательный эффект 3,5--4,0

± без существенного улучшения, окончательный эффект ниже 3,5.

Таблица 3

Эффективность лечения психотропными препаратами симптомов тревоги и страха больных неврозами по Тартуской шкале неврозов (в таблице приведен по трехбалльной шкале терапевтический сдвиг к концу лечебного курса:

++ = $p < 0,01$, + = $p < 0,05$)

Препараты	Психическая тревога	Соматогенные симптомы тревоги и страха	Диффузный страх	Сверхценный страх	Нарастающий страх
Левомепро-мазин	+2,4 ⁺⁺	+0,8	+2,3 ⁺⁺	+1,0 ⁺	+1,0 ⁺
Тримепразин	+1,2 ⁺	+1,0	+1,1 ⁺	+2,1 ⁺⁺	+2,2 ⁺⁺
Тиоридазин	+2,2 ⁺⁺	+1,3 ⁺	+1,3 ⁺	+1,9 ⁺⁺	+1,8 ⁺⁺
Хлорпротиксен	+1,0 ⁺	+1,0	+1,2	+1,1 ⁺	+2,2 ⁺⁺
Метопеназин	+1,1 ⁺	+1,0	+0,8	2,1 ⁺⁺	+2,2 ⁺⁺
Галоперидол	+0,9	+0,9	+1,1 ⁺	+1,2 ⁺	+2,4 ⁺⁺
Имипрамин	+0,2	-0,2	+0,4	+2,2 ⁺⁺	+1,1 ⁺
Амитриптилин	+1,2 ⁺	+0,8	+2,3 ⁺	+2,2 ⁺⁺	+2,4 ⁺⁺
Тримепримин	+2,4 ⁺⁺	+0,9	+2,2 ⁺⁺	+2,3 ⁺⁺	+2,4 ⁺⁺
Пиразидол	+0,8	+0,7	+0,6	+1,0 ⁺	+1,1 ⁺
Тразодон	+1,2 ⁺	+1,0	2,1 ⁺⁺	+1,1 ⁺	+1,1 ⁺
Диазепам	+2,2 ⁺⁺	+2,3 ⁺⁺	+2,5 ⁺⁺	+1,0 ⁺	+0,5
Мезапам	+1,1 ⁺	+2,2 ⁺⁺	+1,1 ⁺	+0,6	+0,8
Фенибут	+1,1	+1,0	+0,6	+1,2 ⁺	+1,1
Тофизопам	+1,0 ⁺	+1,1 ⁺	+0,9	+0,9	+0,8
Ципрогентадин	+0,6	+1,0	+0,1	+0,1	+0,2

С результатами клинической эффективности исследуемых препаратов коррелируются изменения в высшей нервной деятельности (ВНД) больных неврозами (табл. 4). На основе изменений в показателях ВНД в ходе курса лечения можно заключить, что нейролептики и антидепрессанты, по сравнению с транквилизаторами, в большей степени нормализовали нарушения ВНД. При этом действие нейролептиков выявлялось больше на показателях процесса возбуждения, а у антидепрессантов — в показателях внутреннего торможения.

Таблица 4

Действие психотропных средств на функции высшей нервной деятельности у больных неврозами

Препараты	Количество достоверно улучшенных показателей РНЧ после курса лечения		
	Процесс возбуждения (4 показателя)	Внутреннее торможение (4 показателя)	Всего
Левомепромазин	2	1	3
Тиоридазин	1	3	4
Хлорпротаксен	2	3	5
Имипрамин	1	3	4
Тримепримин	2	3	5
Амитриптилин	1	2	3
Диазепам	0	1	1
Мезапам	1	0	1
Тофизопам	0	0	0

Обсуждение результатов

Симптомы тревоги и страха являются ведущими проявлениями невроза /7, 15/. При этом страх и тревога свойственны не только людям, но и животным, стоящим на разных уровнях филогенетического развития. Поэтому, если возможность моделирования у животных депрессий и психотических состояний многими авторами отрицается /22/, то выработка тревоги и страха у животных не вызывает особых затруднений /1, 4, 22, 5/. Высокая корреляция между различными поведенческими изменениями под влиянием бензодиазепинов на животных и транквилизирующей активностью у человека выявлена многими авторами /1, 2, 3, 4/. Сравнительное изучение транквилизирующих свойств антидепрессантов, нейролештиков и транквилизаторов выявило в их действии ряд особенностей. Так, А.В. Вальдман и сотр. /4, 5/ определили, что хлордiazепоксид полностью устранял проявления страха и не изменял агрессивных реакций животных. Галоперидол подавлял проявления страха, ярости и агрессию.

С другой стороны, как подтверждают наши экспериментальные исследования на животных /1, 12, 22/ и литературные

данные /3, 4/. транквилизаторы бензодиазепинового ряда в отличие от антидепрессантов и нейролептиков, не только не усугубляют агрессию животных, но могут повышать у них агрессивные проявления. Эта закономерность отмечается и в клинических наблюдениях /8, 20/.

При выборе оптимального психотропного препарата для данного больного необходимо учитывать не только нозологическую принадлежность аффективных расстройств, но и более подробную ее систематику на симптоматическом уровне, которая во многом зависит от фазы развития заболевания. Исследование динамики неврозов убедительно показывает, что в развитии заболевания существенно меняются способ личностной адаптации к этиологическому фактору (к психотравме), к клиническим проявлениям и к болезни в целом /9, 10/.

Ю.Л. Нудлером /14/ выявлено, что как сверхценные, так и навязчивые мысли страха, первоначально запущенные аффектом тревоги и страха и вначале с ними тесно связанные, в дальнейшем приобретают автономное существование вне зависимости от аффективного фона /14/. В связи с этим должна меняться и тактика в выборе психотропных средств. Нельзя согласиться с положением, якобы транквилизаторы представляют собой препараты, избирательно действующие при неврозах и невротических синдромах.

На основании собственного опыта изучения действия психотропных средств при лечении больных неврозами мы приходим к выводу, что при выборе оптимального препарата для данного больного необходимо учитывать, кроме формы, ведущий синдром и стадию (фазу) развития заболевания. Транквилизаторы эффективны при купировании остро возникшей психической тревоги и стрессе и сопутствующих сомато-вегетативных симптомов. При навязчивом сверхценном страхе, невротической депрессии и других состояниях, где кроме тревоги и страха, обязательными симптомами ведущего синдрома являются расстройства мышления, настроения и воли, эффективность малых доз антидепрессантов и нейролептиков превышает эффективность транквилизаторов.

Литература

1. Алликметс Д.Х., Мехилане Л.С. Действие левомепромазина и тримепрамина на эффекторные центры эмоций в гипоталамусе.

- В кн.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Тарту, 1972, т. 2, 98—106.
2. Александровский Ю.-А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., 1973.
 3. Асатяни Н.М. Резидуальные расстройства и особенности их динамики в клинике невроза навязчивых состояний. — В сб.: Седьмой всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. М., 1981, т. III, 445—447.
 4. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. М., 1979, 356.
 5. Вальдман А.В., Эвартау Э.Э., Козловский М.М. Психофармакология эмоций. М., 1976, 326.
 6. Кравцарский Б.Д. Неврозы. М., 1980, 448 стр.
 7. Кемпницкий А. Страх. Пер. с польского. М., 1978, 455.
 8. Костовски В. Механизмы действия анксиолитических препаратов из группы производных бензодиазепина. — Новости фармации и медицины, 1981, I, 9—15.
 9. Липгарт Н.К., Чайка Ю.В., Поджоритов В.С. Особенности адаптативных механизмов и их динамика у больных неврозами. — В сб.: Седьмой всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. М., 1981, т. III, 474—477.
 10. Мехилаке Л.С. Некоторые вопросы диагностики и лечения больных с психогенными заболеваниями. — В сб.: Актуальные проблемы психофармакологии. Материалы Третьего чехословацко-советского симпозиума. 1980, 55—66.
 11. Мехилаке Л.С. О некоторых особенностях действия пиразидола на поведение крыс. — В сб.: Новые психотропные препараты. Львов, 1978, 15—22.
 12. Мехилаке Л.С. Влияние антидепрессантов на агрессивное поведение крыс. — В сб.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 71—74.
 13. Мехилаке Л.С., Васар Х.Р. Изучение клинической эффективности левомепромазина, тримепразина, Мелипрамина, амитриптилина, диазепамы при лечении больных невротическими синдромами. — В кн.: Проблемы сосудистой патологии мозга и психофармакологии. Таллин, 1977, 123—125.
 14. Нуллер Ю.Д. Депрессия и деперсонализация. Л., 1981.
 15. Попов Г., Собева Е. Психологическая защита, страх и переживание времени. — В сб.: Седьмой всесоюзный съезд

- невропатологов и психиатров. Тезисы докладов. М., 1981, т. III, 489—491.
16. Русалова М.Н. Экспериментальное исследование эмоциональных реакций человека. М., 1979, 170.
 17. Саарма М. М. Клинико-нейрофизиологический анализ депрессивных состояний и их лечения. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1975.
 18. Саарма Ю.М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.
 19. Саарма Ю.М., Саарма М.М. Клинический анализ антидепрессивного эффекта пиразидола. — В об.: Новые психотропные препараты. Львов, 1978, 32—37.
 20. Bunney, W.E., Tallman, J.F. New Biological Research Relevant to Anxiety. — Pharmacopsychiatry, 1980, 13, 5, 273—276.
 21. Hollister, L. Human pharmacology of antipsychotic and antidepressant drugs. — Ann. rev. Pharmacol., 1968, v. 8, 491.
 22. Mehilane, L.S. The effect of trazodone on the emotional behavior of animals. — In: Depression and the Role of Trazodone in Antidepressant therapy. Rome, 1978, 135—140.
 23. Saarma, J.M., Mehilane, L.S., Lepp, H.A. Clinical treatment of depressive patients with trazodone. — In: Depression and the Role of Trazodone in Antidepressant Therapy. Rome, 1978, 86—91.

THE CLINICAL-NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF PHARMACOTHERAPY IN NEUROTIC PATIENTS WITH
ANXIETY AND FEAR

L.S. Mehilane

S u m m a r y

The results of the study of 463 neurotics treated with neuroleptics (levomepromazine, trimeprazine, chlorpromazine, haloperidol, metopranolol), antidepressants (imipramine, amitriptyline, pirazidol, trazodone) and tranquilizers (diazepam, mezapam, fenibut, tofizopam, cyproheptadine) have been analysed. The clinical estimation of the

effects of these drugs has been carried out by the self-esteem scales of Tartu, Tartu general, Hamilton's, AMP and BPRS. The higher nervous activity was studied by the Tartu Test Battery. It appeared that while choosing the most optimum drug for a certain patient it is necessary to consider not only nosological and syndromological origin, but the most important is the symptomatological origin.

The tranquilizers are effective in abolishing psychogenic anxiety with acute genesis and fear and somatovegetative symptoms accompanying them. The prevailing anxiety and compulsatory states that neglected for the present by the affect of anxiety and fear. in the beginning are closely connected with them and only afterwards will acquire the autonomous essence; they are not yet subordinated to the full reduction under the influence of tranquilizers, as a rule. The states in which, besides anxiety and fear, disorders of thinking, emotional disorders and disorders in will supply as obligatory symptoms of a leading syndrome; the effectiveness of little doses of antidepressants and neuroleptics excels in the effectiveness of tranquilizers.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СПОСОБНОСТЕЙ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Л.Б. Нурманд, Ю.М. Саарма, Л.С. Мехилане
Кафедра фармакологии и кафедра психиатрии

В предыдущей работе /1/ была сделана попытка типизации фармакокинетических способностей больных на основании фармакокинетических параметров, определенных при помощи барбитурата (барбиталла). Это обосновывалось обстоятельством, что микросомальные ферментные системы, метаболизирующие лекарственные вещества, мало специфичны. В частности окислительная система, содержащая НАДФ- H_2 -зависимую цитохром-С-дегидрогеназу и гемопротейн, известная как цитохром Р-450 /2, 9/, производит окисление ряда лекарственных веществ, применяемых в психиатрической практике /6, 9/. В данной работе были отмечены некоторые корреляции между фармакокинетическими способностями и особенностями клинического течения заболевания как у больных шизофренией, так и хроническим алкоголизмом. Полученные корреляции указывают на принципиальную возможность использования этого теста для коррекций фармакотерапии, что имеет немаловажное практическое значение /3/.

Задачей настоящего исследования было более детально изучить зависимость эффективности фармакотерапии от индивидуальных фармакокинетических способностей больных шизофренией.

Материал и методика

Исследование проведено на 42 больных женского пола Тартуской республиканской психоневрологической больницы с диагнозом шизофрении. Как правило, исследование проводилось в первые дни госпитализации до начала регулярного лечения. Все больные получали лечение до госпитализации, причем продолжительность лечения варьировала от нескольких месяцев до более 30 лет. В схему лечения входили: нейролептики, корректоры (циклодол), транквилизаторы, в единичных случаях -- инсулин и хлористый аммоний.

Параметры фармакокинетики барбиталла определяли утром

натощак после приема 400 мг барбитала внутрь. Определялись: константа всасывания (K_1), коэффициент распределения в ткань/кровь (Δ'), период полураспада ($T_{1/2}$ час.), константа элиминации (K_2) и тотальное очищение (O_T мл/мин.кг) /4, 5/. На основании полученных параметров была проведена типизация больных /1/.

Результаты исследований

Исследованные больные относились к следующим типам фармакокинетических способностей (табл. I).

Таблица I

Число лиц с разными типами фармакокинетических способностей

	Т и п		
	Замедленный	Средний	Ускоренный
Всасывание K_1	(< 0,03) 17	8	(> 0,034) 17
Элиминация $T_{1/2}$	(< 8,4) 20	6	(> 10,8) 16
O_T	(< 1,0) 25	4	(< 1,20) 13
K_2	(< 0,0015) 22	6	(< 0,0020) 14
Распределение	в кровь	среднее	в ткани
Δ'	(< 0,7) 24	3	(< 0,8) 14

При сопоставлении фармакокинетических показателей с ведущей симптоматикой достоверных параллелизмов не выявилось (табл. 2), хотя в предыдущих исследованиях /1/ у алкоголиков некий параллелизм и наблюдался.

Согласно литературным данным /6, 8, 10/, фармакокинетические способности больных зависят от их возраста. В настоящем исследовании наблюдается некоторая тенденция к изменению средних фармакокинетических показателей с увеличением возраста. У больных старше 50 лет происходит всасывание несколько быстрее, проникновение препарата в ткани ускорено, а элиминация по отдельным показателям изменена неодинаково — снижение концентрационной кривой ($T_{1/2}$) ускорено, очищение плазмы крови замедлено (табл. 4).

Более достоверные изменения фармакокинетических показателей и типа способностей наблюдаются с увеличением продолжительности фармакотерапии (табл. 5). У больных, полу-

Таблица 2

Ведущая симптоматика и фармакокинетические способности

	Маниакальное, гемифренированное	Депрессивное, параноидное	Невротическое, кататоническое и др.
Число случаев	13	15	11
K_I	$0,036 \pm 0,004$	$0,036 \pm 0,004$	$0,028 \pm 0,003$
Δ'	$0,83 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,07$	$1,01 \pm 0,09$
$T_{I/2}$	$12,6 \pm 0,92$	$9,3 \pm 1,02$	$9,4 \pm 0,8$
0_T	$1,02 \pm 0,18$	$0,84 \pm 0,15$	$1,42 \pm 0,2$
K_2	$0,0014 \pm 0,0002$	$0,0018 \pm 0,0002$	$0,0015 \pm 0,0002$

чавших фармакотерапию более 10 лет, проникновение препарата в ткани ухудшается, снижение концентрационной кривой ($T_{I/2}$, K_2) несколько ускоряется, а очищение уменьшается. Эти изменения более выражены, чем возрастные.

Тип фармакокинетических способностей оказывает влияние на эффективность терапии (табл. 6 и 7). Лица, хорошо поддающиеся лечению, с ремиссиями в несколько месяцев характеризуются замедленным всасыванием ($K_I = 0,025$), распределением препарата преимущественно в ткани ($\Delta' = 1,27$) и увеличенным очищением ($0_T = 1,76$), в то время как лица, не поддающиеся лечению, характеризуются ускоренным всасыванием ($K_I = 0,038$), плохим проникновением препарата в ткани ($\Delta' = 0,56$) и замедленным очищением ($0_T = 0,76$). Разница достоверна при $P < 0,05$.

Обсуждение результатов

Результаты исследования показывают, что индивидуальные фармакокинетические способности испытуемых больных психозами варьируют в довольно больших пределах и что по типу этих способностей их можно отнести к лицам с замедленной средней или ускоренной фармакокинетикой барбитала.

В литературе имеются множественные ссылки на зависимость фармакокинетики лекарства от возраста больного — ухудшение всасывания ксилиты из желудочно-кишечного тракта [7,

Таблица 4

Возраст пациенток и их фармакокинетические способности

	Возраст, лет				
	до 20	21—30	31—40	41—50	более 50
Число случаев	3	10	10	8	8
K_1	$0,028 \pm 0,003$	$0,033 \pm 0,003$	$0,032 \pm 0,003$	$0,033 \pm 0,003$	$0,038 \pm 0,003$
Δ'	$0,87 \pm 0,071$	$0,93 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,05$
$T_{1/2}$	$12,1 \pm 0,81$	$14,2 \pm 1,15$	$7,3 \pm 0,62$	$9,1 \pm 0,75$	$10,9 \pm 0,9$
O_T	$0,77 \pm 0,16$	$1,28 \pm 0,15$	$1,26 \pm 0,13$	$1,28 \pm 0,28$	$0,74 \pm 0,11$
K_2	$0,0013 \pm 0,0001$	$0,0014 \pm 0,0001$	$0,0020 \pm 0,0001$	$0,0028 \pm 0,0002$	$0,0016 \pm 0,0001$

Таблица 5

Продолжительность лечения и фармакокинетические способности

	Продолжительность фармакотерапии, в годах			
	до 1	2—10	11—20	более 20
Число случаев	7	18	10	5
K_1	$0,031 \pm 0,002$	$0,033 \pm 0,003$	$0,031 \pm 0,002$	$0,038 \pm 0,003$
Δ'	$0,96 \pm 0,16$	$0,88 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,04$
$T_{1/2}$	$9,46 \pm 0,78$	$12,5 \pm 1,01$	$10,8 \pm 0,83$	$9,6 \pm 0,85$
O_T	$1,96 \pm 0,2$	$1,26 \pm 0,16$	$0,83 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,08$
K_2	$0,0016 \pm 0,0001$	$0,0017 \pm 0,0002$	$0,0020 \pm 0,0002$	$0,0023 \pm 0,0002$
Средний возраст	$31,2 \pm 8$		45 ± 7	

Таблица 6

Эффективность психофармакотерапии и фармакокинетические способности больных

	Продолжительность ремиссии		
	несколько месяцев	несколько недель	отсутствует
Число случаев	10	12	18
K_1	$0,025 \pm 0,0014$	$0,034 \pm 0,0021$	$0,038 \pm 0,0022$
Δ'	$1,27 \pm 0,16$	$0,75 \pm 0,062$	$0,56 \pm 0,055$
$T_{1/2}$	$10,3 \pm 1,1$	$10,2 \pm 1,3$	$8,9 \pm 0,9$
O_T	$1,76 \pm 0,34$	$0,70 \pm 0,18$	$0,76 \pm 0,11$
K_2	$0,0016 \pm 0,0001$	$0,0013 \pm 0,0001$	$0,0020 \pm 0,0001$

Таблица 7

Эффективность психофармакотерапии и тип фармакокинетических способностей больных

Тип	Продолжительность ремиссии								
	несколько месяцев			несколько недель			отсутствует		
	З/К	С	У/Т	З/К	С	У/Т	З/К	С	У/Т
K_1	9	1	—	4	1	7	3	5	10
Δ'	1	2	7	6	4	2	17	—	1
$T_{1/2}$	3	3	4	5	3	4	8	—	10
O_T	3	1	6	10	1	1	15	—	2
K_2	6	1	3	8	1	3	8	4	6

Примечание: Тип — З — замедленный, С — средний,
У — ускоренный, К — распределение в кровь,
Т — распределение в ткани

10/, большее распределение диазепам в кровь /7/, уменьшенные величины тотального очищения лоразепам /7/, замедленные скорости элиминации трициклических антидепрессантов /8/ у пожилых людей. Данные настоящего исследования достоверных возрастных различий не выявили, хотя с возрастом проявляется тенденция к улучшению распределения в ткани и уменьше-

нию величины тотального очищения, что хорошо согласуется с литературными данными. Это подтверждает аналогию фармакокинетики барбитала с фармакокинетикой описанных в литературе веществ.

Направленность изменений фармакокинетических способностей с увеличением срока употребления лекарственных веществ принципиально совпадает с возрастными изменениями, но изменения более выражены (уменьшение очищения статистически) достоверно при $P < 0,05$). Это указывает на добавочное влияние продолжительности фармакотерапии.

Изменения показателей скорости элиминации происходят неодинаково. В то время как показатели, характеризующие наклон снижения концентрационной кривой ($T_{1/2}$), имеют тенденцию к ускорению, показатель очищения плазмы крови достоверно уменьшается. Причина этого заключается в неравнозначности показателей. Полное совпадение типа всех трех показателей элиминации наблюдалось в 22 случаях (из 42), совпадение типа очищения с $T_{1/2}$ или K_2 было соответственно в 24 и 27 случаях. Из несовпадающих показателей в большинстве случаев /15/ выступал средний тип, а полностью противоположных насчитывалось всего 5. Эти несовпадения могут быть объяснены неточностью определения, в особенности коротким сроком определения снижения концентрационной кривой (4 часа).

Самый явный параллелизм проявляется между типом фармакокинетических способностей и эффективностью фармакотерапии. Поскольку в схему лечения шизофрении входили, как основные компоненты, нейролептики, то одной из возможных причин малой эффективности фармакотерапии могут служить неблагоприятные условия фармакокинетики этих соединений. Сказанное вполне соответствует и типам фармакокинетических способностей, определяемых при помощи барбитурата, метаболизм которого осуществляется частично теми же микросомальными ферментными системами. Не вызывает сомнения, что замедленная элиминация, а также хорошее проникновение вещества в ткани (в том числе и мозг) способствуют эффективности терапии. Увеличенное очищение у лиц, хорошо поддающихся фармакотерапии, может быть обусловлено либо лучшей реактивностью больного, либо большим проникновением лекарства из плазмы крови и тканей.

Следовательно, косвенное определение типа фармакокине-

тических способностей больных может иметь некоторое значение для прогноза эффективности фармакотерапии и для ее корригирования.

Литература

1. Нурманд Л.Б., Саарма Ю.М., Мехилане Л.С. Попытка типизации больных на основании их фармакокинетических способностей. — В кн.: Уч. зап. Тартуского IV. Вып. 58I, Тарту, 1981, 123—128.
2. Парк В.Д. Биохимия чужеродных соединений. — М., Медицина, 1973.
3. Саарма Ю.М., Мехилане Л.С. Фармакокинетика психотропных препаратов и вопросы терапевтической эффективности. — Вестн. АМН СССР, 1979, 7, 87—90.
4. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. — М., Медицина, 1980.
5. Dost, F.H. Grundlagen der Pharmakokinetik. G. Thieme Verl. Stuttgart, 1968.
6. Garrett, R., Bres, J., Schnelle, K., Rolf, L.J. Pharmacokinetics of saturably metabolized amobarbital. — J. Pharmacokinet. and Biopharm., 1974, 2, 1, 43 — 103.
7. Greenblatt, D.J., Allen, M.D., Locniskar, A., Shader, R.J. Age, sex and diazepam kinetics. — Clin. Pharmacol. and Therap., 1979, 25, 2, 227.
8. Norman, T.R., Burrows, G.D., Scoggins, B.A., Davies, B. Pharmacokinetics and plasma levels of antidepressants in the elderly. — Med. J. Austral., 1979, I, 7, 273 — 274.
9. Remmer, H. Die Entgiftung von Pharmaka. — Deutsche Med. Wochenschr. 1966, 91, 7, 209 — 296.
10. Weiner, R., Matkowitz, R., Lane, R., Harting, W. Enterales Resorption im höherem Lebensalter. — Z. Alternforsch. 1978, 33, 6, 473 — 477.

PHARMACOKINETIC ABILITY AND EFFECTIVENESS OF
PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

L. Nurmand, J. Saarma, L. Mehilane

S u m m a r y

The type of pharmacokinetic ability in schizophrenia patients in Tartu Psychoneurological Clinic was determined based on the pharmacokinetics of amobarbital as described in our previous report. 42 female patients were studied. The comparison of these pharmacokinetic abilities with age, duration of psychopharmacotherapy and the effectiveness of this therapy is given. Some changes in distributions and plasma clearance of the drug can be observed in patients receiving psychopharmaca for more than 10 years. The type of pharmacokinetic ability is of some importance in the effectiveness of pharmacotherapy. Good therapeutic results are observed especially in patients with slower absorption, better distribution in tissues and with rapid plasma clearance, no beneficial effects can be seen in patients with opposite pharmacokinetic types. It is suggested that the determination of the type may be of some importance in monitoring the drug therapy.

КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

М.М. Саарма

Лаборатория экспериментальной и клинической психо-
фармакологии НИИОМП

Проблему лечения психических заболеваний, в том числе депрессивных состояний, до сих пор нельзя считать окончательно решенной. Несмотря на большое количество психотропных средств, встречаются больные, которые не реагируют на терапию положительно. Из депрессивных больных около 30% оказывается резистентной к применяемой терапии, выбор подходящего препарата нередко является довольно сложным /1, 7, 8, 9, 10, 11/.

Результаты проводимых на кафедре психиатрии и в лаборатории психофармакологии Тартуского госуниверситета исследований динамики высшей нервной деятельности (ВНД) в ходе лечения психотропными средствами способствовали более глубокому пониманию терапевтического воздействия лекарств и тем самым содействовали повышению эффективности терапии /2, 3, 4, 5, 6, 12/.

Целью настоящего исследования было изучение влияния ряда антидепрессантов на кортикальные и вегетативные функции больных. Исследования проводились в ходе курса лечения наиболее широко применяемыми антидепрессантами: ниламидом, имипрамином, амитриптилином, пиразидолом. При использовании препаратов исходили из общепринятых клинических показаний, лекарства назначались внутрь.

Материал и методика

Исследованный контингент состоял из 112 больных с различными депрессивными состояниями. Подробная характеристика исследованных больных приведена в таблице I. Продолжительность курсового применения препаратов составляла

Таблица I

Общая характеристика исследованных больных с депрессивными состояниями

	Ниазамид	Ими- прамин	Амитри- птилин	Пирази- дол
Количество больных	25	25	26	36
женщин	23	19	20	28
мужчин	2	6	6	8
Средний возраст	41	51	51	47
Продолжительность болезни (в годах)	1,8	5,3	5,2	3,4
Среднее количество госпитализаций	1,1	3,1	2,9	2,2
Диагнозы:				
психогенная депр.	16	6	8	13
соматогенная депр.	2	2	9	1
инволюционная депр.	5	11	5	17
шизофреническая депр.	2	6	3	1
МДП, депресс. фаза			1	4
Синдромы депрессии:				
депрессия с тревогой	4	2	7	10
ипохондрическая	8	2	9	9
заторможенная	13	21	10	17
Длительность курса лечения (в неделях)	5	5	5	6
Средняя доза в сутки (в мг)	140	130	100	260

5—6 недель.

Состояние процессов ВНД исследовали при помощи Тартуского комплекса, состоящего из теста оперативной памяти, опыта с запоминанием, ассоциативного эксперимента, теста со сложением, корректурного теста и опыта с моторным рефлексом. Из вегетативных функций регистрировали частоту пульса и дыхания и кровяное давление (систолическое, диастолическое и пульсовое). Всего регистрировали 34 показателя, из них 29 характеризовали кортикальную деятельность.

Результаты исследования

Главные изменения в клиническом состоянии под влиянием курсового применения ниламида заключались в улучшении настроения, ослаблении и исчезновении неприятных телесных ощущений и депрессивных сверхценных и бредовых идей, повышении активности больных.

В кортикодинамике состояние возбудительного процесса в ходе лечения ниламидом не изменилось (табл. 2). Наблюдалось улучшение стабильности возбудительного процесса в старых связях второй сигнальной системы. Препарат оказывал сильное воздействие на внутреннее торможение: улучшение наблюдалось во всех исследованных функциях ВНД (табл. 2).

При лечении имипрамином наблюдались отступление депрессии, повышение интереса к окружающему, оживление больных и повышение активности, ослабление депрессивных бредовых и сверхценных идей. Изменения ВНД (табл. 2) заключались в улучшении функций в старых связях второй сигнальной системы: обнаруживались усиление возбудительного процесса и внутреннего торможения, а также улучшение стабильности возбудительного процесса. В вегетативной деятельности имели место учащение пульса и понижение кровяного давления.

В ходе лечения амитриптилином ослабевали депрессия, депрессивные бредовые идеи, сенестопатии и тягостные соматические недомогания, уменьшалась пессимистическая оценка состояния своего здоровья и дальнейшей жизни, повышалась активность и интерес, улучшался контакт с окружающим. В ВНД (табл. 2) усиливался возбудительный процесс в старых связях второй сигнальной системы и во взаимодействии сигнальных систем. Улучшение стабильности возбудительного процесса обнаруживалось как во второй, так и в первой сигнальной системе. Усиление внутреннего торможения наблюдалось в старых связях второй сигнальной системы, во взаимодействии сигнальных систем и в первой сигнальной системе. Перечисленные изменения не были особенно интенсивными, хотя охватывали многие из исследованных функций.

Пиразидол характеризовался умеренной антидепрессивной активностью, хотя эффект развивался довольно быстро (в течение первой недели лечения). В малых дозах (до 150 мг в сутки) доминировал седативный компонент действия, с повышением

Таблица 2

**Изменения кортикальной и вегетативной деятельности
депрессивных больных в ходе курса лечения**

Функция	Ниа- ламид	Ими- прамин	Амит- рипти- лин	Пира- зидол
<u>Возбудительный процесс</u>				
Замык. деят. П с.с.				
Старые связи П с.с.		++	+	
Взаимодействие сигн. сист.			++	
I сигнальная система				
<u>Стабильность возбудит. проц.</u>				
II сигнальная система	++	+++	+	+
I сигнальная система			+	
<u>Внутреннее торможение</u>				
Замык. деят. П с.с.	++			++
Старые связи П с.с.	+	++	+	+
Взаимодействие сигн. сист.	++		+	+
I сигнальная система	+++		++	+++
Тонус вегетат. функции		±		

дозы на первый план выступал стимулирующий эффект. В ВНД (табл. 2) наблюдалось усиление внутреннего торможения во всех исследованных функциях (больше всего в первой сигнальной системе). Стабильность возбудительного процесса улучшалась в старых словесных связях. На силу возбудительного процесса препарат воздействия не оказывал.

Заключение

Таким образом, каждый из исследованных антидепрессантов оказывает в ходе курса лечения различное воздействие на ВНД депрессивных больных. Такие различия в динамике кортикальных функций применимы при выборе препарата для лечения конкретного больного, учитывая характер имеющихся до начала лечения отклонений кортикальной деятельности. Следовательно, исследование кортикодинамики больных с депрессивными состояниями позволяет глубже оценивать клиническое состояние больного, облегчает выбор наиболее подходящего ле-

карства и тем самым позволяет сократить длительность лечения и повысить его терапевтическую эффективность.

Литература

1. Авруцкий Г.Я. Проблемы современной терапии маниакально-депрессивного психоза. — В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Т. 2. Киев, 1980, 97—99.
2. Лийвамяги Ю.А. Клинико-физиологические данные о действии курса лечения метофеназином, тиопроперазином и триперидолом при параноидной шизофрении. Автореф. канд. дисс. Тарту, 1974.
3. Саарма Ю.М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.
4. Саарма Ю.М. Тартуский комплекс методик изучения действия психотропных препаратов на кортикальные функции человека. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тарту, 1980, 47—49.
5. Саарма Ю.М., Мехилане Л.С., Саарма М.М. Клинико-физиологический анализ антидепрессивного действия инказана. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 101—104.
6. Саарма Ю.М., Саарма М.М. Высшая нервная деятельность и лечение депрессивных больных. — В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии клиники и терапии психозов. Т. 2. Киев, 1980, 99—101.
7. Сорокина Т.Т. К вопросу оценки и терапии маскированной депрессии. — В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Т. 2. Киев, 1980, 107—109.
8. Bennett, I.F. Is there a superior antidepressant? — Amsterdam: Excerpta Medica, 1967.
9. Hippus, H. Синдромальная структура курабельных и резистентных к терапии депрессий. — В сб.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Москва-Базель, 1970, 129—135.
10. Hippus, H., H. Zum Stand der Therapie der Depressionen. — Im: Depressive Zustände. Bern-Stuttgart-Wien, 1972, 49—58.
11. Kielholz, P. Фармакотерапия при депрессивном синдроме.

— В сб.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Москва-Базель, 1970, 117—1288

12. Saarma, J., Saarma, M. Effects of trazodone on the corticodynamics of depressive patients. - In: Depression and the role of trazodone in antidepressant therapy. Roma, 1978, 100-104.

CLINICOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURE
OF THE ACTION OF ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF
DEPRESSIVE STATES

M. Saarma

S u m m a r y

112 patients suffering from different types of depression were studied. The action of widely used antidepressants (nialamide, imipramine, amitriptyline, pyrasidole) was investigated. During the treatment every drug had a special effect on the clinical state and higher nervous activity of the depressed patients. The investigation of corticodynamics in depressed patients permits to evaluate more deeply their clinical state, conduces to the choice of proper remedy, and in this way enables to shorten the duration of treatment and to raise its therapeutical efficacy.

КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Ю.М. Саарма
Кафедра психиатрии

В распоряжении современного психиатра имеется много эффективных средств для лечения больных шизофренией. Нейролептические препараты занимают среди них видное место /1, 3, 4, 5, 10, 11, 13/. Благодаря широкому применению нейролептических препаратов достигнуто заметное повышение терапевтической эффективности лечения больных шизофренией. Однако клинический опыт показывает, что эффект лечения нередко оказывается либо умеренным, либо малоустойчивым. Несмотря на богатый клинический материал и точные клинико-психопатологические показания, нередко приходится выискивать наиболее подходящий данному больному нейролептический препарат при помощи метода "проб и ошибок". Все более актуальной становится проблема первичной и вторичной резистентности отдельных больных к нейролептикам /2, 3, 4, 12/.

Выяснение надежных дифференцированных показаний и прогностических критериев к применению различных препаратов является в настоящее время одной из наиболее важных задач клинической психофармакологии. Экспериментальное изучение механизма действия нейролептиков представляет собой один из путей решения поставленной задачи /1, 4, 5, 14/. Как показали наши исследования, выяснение корреляций исходного функционального состояния центральной нервной системы с терапевтическим эффектом отдельных препаратов может содействовать выработке дифференцированных показаний к их применению /8, 9, 15, 16, 17/.

Материал и методика

Данное исследование проводилось со 120 больными шизофренией в группах по 30 больных. По возрасту, полу, давности и формам заболевания все группы были сравнимаемыми. В

исследование включены больные параноидной шизофренией с преобладанием параноидального, параноидного и парафренного синдромов. Средняя давность заболевания во всех группах превышала 7 лет, средний возраст — свыше 30 лет. В одной группе (30 больных) применяли 8-недельный курс аминазина с суточными дозами 200 мг и более. Во второй группе применяли 8-недельный курс трифлуоперазином (трифтазином) с суточной дозой 20 мг и выше. В третьей группе проводился курс лечения галоперидолом в суточных дозах 6 мг и больше. А четвертая группа была подвергнута 8-недельному курсу левомепромазином (тризерцином) с суточными дозами 200 мг и выше.

У всех больных до начала курса установили подробный клинический психопатологический статус и проводили в течение 3-х дней комплексные исследования кортикальной динамики и вегетативной регуляции при помощи Тартуского комплекса методик /7, 14/.

Использовались следующие методы изучения кортикальной динамики: опыт запоминания, ассоциативный эксперимент, тест умножения, корректурный тест и опыт с моторным рефлексом. Названными тестами установлено состояние I4 функциональных показателей, характеризующих как возбудительный, так и тормозной процессы в различных кортикальных механизмах. Для характеристики вегетативного тонуса установили: кровяное давление, частоту пульса, частоту дыхания и кожное электрическое сопротивление. В ходе опыта с моторным рефлексом регистрировались все реакции вегетативных функций в рамках ориентировочного рефлекса, что характеризует реактивность вегетативной нервной системы. В совокупности установлено состояние II функциональных показателей вегетативной деятельности.

Для каждого больного вычисляли из 3—4-х исследований индивидуальные средние величины всех функциональных показателей. Таким образом была получена общая картина кортикальной динамики и вегетативной регуляции данного больного до начала лечения. После проведенного лечебного курса больные на основе достигнутого эффекта, оцениваемого при помощи Тартуской общей психиатрической шкалы (6), во всех группах были разделены на две подгруппы: больные с хорошим эффектом и больные с умеренным эффектом.

В каждой подгруппе на основе индивидуальных данных были вычислены средние групповые исходные величины всех функ-

циональных показателей. Групповые средние величины подвергались статистическому сравнению при помощи t -теста Стьюдента. Таким образом, можно было установить те функциональные показатели, состояние которых в группе с хорошим терапевтическим эффектом в статистически достоверной мере отличалось от группы больных с умеренным эффектом. Эти данные и служили основой установления ориентировочных прогностических критериев для каждого нейролептического препарата.

Результаты исследования

Лечебный курс аминазином оказывается эффективным у больных шизофренией, в кортикальной деятельности которых до лечения наблюдаются следующие особенности (табл. I): в замыкательной деятельности второй сигнальной системы преобладает заметное запредельное торможение, а внутреннее торможение мало нарушено; в старых словесных связях внутреннее торможение нарушено; в элементарных связях второй сигнальной системы имеет место значительное торможение; во взаимодействии сигнальных систем возбуждение слабо, а внутреннее торможение заметно нарушено; в первой сигнальной системе имеет место значительное запредельное торможение. В вегетативной деятельности преобладание парасимпатико-тонуса коррелирует с положительным терапевтическим эффектом от курса аминазином.

Курс левомепромазина оказывается эффективным у больных, в нервной деятельности которых до курса лечения преобладают следующие признаки (табл. I): в элементарных механизмах второй сигнальной системы внутреннее торможение мало расстроено; во взаимодействии сигнальных систем имеет место заметное запредельное торможение; в первой сигнальной системе преобладает запредельное торможение и наблюдаются заметные нарушения внутреннего торможения.

для курса галоперидолом прогностически положительными признаками являются следующие особенности нервной деятельности до лечения: мало нарушенный возбудительный и заметно нарушенный тормозной процессы в замыкательной деятельности второй сигнальной системы; мало нарушенное возбуждение во взаимодействии сигнальных систем; мало нарушенное возбуждение в первой сигнальной системе; перевес парасимпатического тонуса в вегетативной деятельности.

Таблица I

Прогностически положительные кортикодинамические признаки больных шизофренией в отношении отдельных нейролептиков

Функциональные показатели		Курс лечения			
		Аминазин	Левомепромазин	Галоперидол	Трифлуоперазин
Замыкательная деятельность 2-ой сигнальной системы	запредельное торможение	интенсивное		умеренное	умеренное
	внутреннее торможение	мало нарушено		заметно нарушено	
Старые связи 2-ой сигнальной системы	запредельное торможение				
	внутреннее торможение	заметно нарушено			мало нарушено
Элементарные связи 2-ой сигнальной системы	запредельное торможение	интенсивное			
	внутреннее торможение		мало нарушено		
Взаимодействие сигнальных систем	запредельное торможение	умеренное	интенсивное	умеренное	
	внутреннее торможение	заметно нарушено			
Деятельность 1-ой сигнальной системы	запредельное торможение	интенсивное	интенсивное	умеренное	
	внутреннее торможение		заметно нарушено		
Вегетативная деятельность	тонус	парасимпатический		парасимпатический	симпатический
	реактивность				повышенная

При курсе трифлуоперазином установились достоверные корреляции хорошего терапевтического эффекта со следующими особенностями нервной деятельности до лечения: мало нарушенное возбуждение в замыкательной деятельности второй сигнальной системы; умеренные нарушения торможения в старых словесных связях; перевес симпатического тонуса; оживление

вегетативных ориентировочных реакций (табл. I).

Обсуждение результатов

Достоверные различия в исходном состоянии функциональных показателей нервной деятельности встречаются во всех группах больных. Следовательно, состояние отдельных механизмов кортикальной динамики и вегетативной регуляции имеет определенную корреляцию с терапевтическим эффектом отдельных нейролептических препаратов. Конкретный материал данного исследования подтверждает высказанное многими авторами предположение о том, что эффект лечебного курса в значительной мере зависит от патофизиологического фона данного больного.

Следует подчеркнуть, что прогностическая ценность отдельных функциональных показателей является различной. С одной стороны, некоторые из исследованных функциональных показателей содержат вообще мало прогностической информации. Так, например, состояние возбуждения в старых словесных связях не имеет прогностического значения ни в одной группе исследованных больных. Состояние возбуждения и торможения в элементарных механизмах второй сигнальной системы, равно как и состояние внутреннего торможения во взаимодействии сигнальных систем и в первой сигнальной системе имеет прогностическое значение лишь только по отношению к одному нейролептическому препарату. Наиболее богатой прогностической информацией являются следующие показатели: состояние возбуждения (или наличие запредельного торможения) в замыкательной деятельности второй сигнальной системы, во взаимодействии сигнальных систем и в первой сигнальной системе.

Для конкретного нейролептического препарата прогностическую информацию можно получить не из результатов одного изолированно использованного метода исследования, а только из совокупности данных, полученных многими методами. Другими словами, прогностическим критерием может служить только "узор" многих функциональных показателей. Так как в большинстве исследований кортикальной динамики психически больных ограничиваются, как правило, применением одного или двух методов, полученные результаты не позволяют вывести ясных прогностических критериев. Этим и объясняется факт, что в литературе практически отсутствуют данные о приме-

ним результатов исследования кортикальной динамики в качестве дополнительного дифференцированного показателя к лечению определенным препаратом.

Результаты настоящего исследования показывают, что аминизин показан у больных шизофренией, в нервной деятельности которых встречаются заметные признаки запредельного торможения, охватывающие как вторую, так и первую сигнальные системы. Левомепромазин является эффективным для больных с заметным запредельным торможением, которое распространяется только на механизмы взаимодействия сигнальных систем и первой сигнальной системы. Для галоперидола положительным прогностическим признаком, наоборот, служит относительная сохранность возбудительного процесса как во второй, так и в первой сигнальной системе. Трифлуоперазин оказывается эффективным в отношении больных с мало нарушенным возбуждением именно в высших механизмах второй сигнальной системы. При этом состояние тонуса и реактивности вегетативной нервной системы еще уточняет прогностические критерии отдельных препаратов.

Следует подчеркнуть, что результаты исследования кортикальной динамики не могут служить единственным, даже не основным прогностическим критерием. Однако эти данные в значительной мере дополняют прогностическую картину, полученную на основе глубокого анализа анамнеза и структуры психопатологического состояния больного.

Литература

1. Авруцкий Г.Я. Лекарственные препараты, применяемые в психиатрии. М., 1980, 208 с.
2. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. М., 1975, 312 с.
3. Авруцкий Г.Я., Гурович, И.А., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М., 1974, 472 с.
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М., 1981, 496 с.
5. Ключева М.А., Бабаян Э.А. (ред.). Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР. М., 1979, 352 с.
6. Саарма Ю.М. Опыт применения стандартной шкалы оценки состояния психически больных. — В сб.: Реабилитация

- больных нервными и психическими заболеваниями. Л., 1973, 137--138.
7. Саарма Ю.М. Тартуский комплекс методик изучения действия препаратов на кортикальные функции человека. — В сб.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 47--49.
 8. Саарма Ю.М., Лийвамяги Ю.А. О прогностических критериях при лечении параноидной шизофрении метофеназином, тиропреразином и триперидолом. — В сб.: Шизофрения. М., 1977, 130--138.
 9. Саарма Ю.М., Саарма М.М. Кортикодинамические дифференцированные показания к применению аминазина, трифтазина и их комбинации в лечении больных шизофренией. — В сб.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Львов, 1971, 91--93.
 10. Снежневский А.В. (ред.). Справочник психиатрии. М., 1974, 392 с.
 11. Ban, T.A. Recent advances in the biology of schizophrenia. Springfield, 1973, 120 p.
 12. Benkert, O., Hippus, H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin-Heidelberg-New York, 1980, 280 S.
 13. Clark, W.G., Giudice, J. Principles of psychopharmacology. New York - London, 1970, 814 p.
 14. Saarma, J. Tartu psychometric Battery. — In.: ECDU assessment manual. Rockville, 1976, 586-603.
 15. Saarma, J., Saarma, M. Evaluation of the therapeutic effect of neuroleptics upon the higher nervous activity in schizophrenia. — Acta psychiatrica Belgica, 1970, 70, 735-761.
 16. Saarma, J., Saarma, M., Liivamägi, J. Reflexological study in therapeutic action of neuroleptics. — In: Abstracts, VI World Congress of Psychiatry, Honolulu, 1977, 103.
 17. Saarma, J., Vasar, H., Saarma M. Effect of laevomepromazine on higher nervous activity in schizophrenia. — Activitas nervosa superior, 1971, 13, 2, 89-91.

CLINICAL-PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE
EFFECTIVITY OF SOME NEUROLEPTICS IN THE TREATMENT OF
SCHIZOPHRENIC PATIENTS

J. Saarma

S u m m a r y

In four comparable groups, each consisting of 30 mainly paranoid schizophrenics an eight-week treatment course by means of chlorpromazine (at least 200 mg per day), trifluoperazine (at least 20 mg per day), haloperidol (6 mg or more per day) or levomepromazine (200 mg or more per day) has been carried out. The pretreatment state of cortical functions in every patient was assessed by means of the Tartu Psychometric Test Battery, the clinical effect of the treatment course was evaluated by means of the Tartu General Psychiatric Scale. In every group the pretreatment state of cortical functions in the subpopulation with good therapeutic effect was compared with the pretreatment state in therapy-resistant subpopulation of patients under the same drug.

On the basis of this investigation the conclusion can be made that the pretreatment state of cortical functions may be applied as complementary prognostic criteria for neuroleptic treatment of schizophrenic patients.

Best therapeutic results by means of chlorpromazine achieved in schizophrenics having wide-spread transmarginal inhibition in all cortical functions. Levomepromazine is most effective in patients with marked transmarginal inhibition in the activity of the first signalling system and in the interaction of signalling systems. In patients with moderate disturbances in the excitatory process activity haloperidol is most effective. Best results by means of trifluoperazine are achieved in schizophrenics with well preserved excitatory process activity in functions of the second signalling system.

ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ И АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, АЛКОГОЛИЗМОМ И НЕВРОЗАМИ

Л.Ю. Томаспаозг

**Лаборатория экспериментальной и клинической психо-
фармакологии НИИОМП**

Несмотря на значительные успехи в лечении и реабилитации больных, шизофрения и алкоголизм продолжают оставаться серьезной проблемой в медицине. Большой интерес к изучению природы этих болезней связан с их широкой распространенностью в общей популяции и среди душевных заболеваний, а также их социальной значимостью.

Основой создания аутоиммунной гипотезы шизофрении явилось выявление в сыворотке больных аутоантигенов мозга и гуморальных противомозговых аутоантител, положительные кожно-аллергические реакции с мозговыми антигенами, сдвиги некоторых белковых компонентов сыворотки и связывание эффекта биологически активного фактора в сыворотке больных с наличием в ней противомозговых антител /1, 3, 6, 7, 8/. В настоящее время имеются данные о том, что шизофрения и алкоголизм сопровождаются аутоиммунными реакциями, протекающими как по типу гуморального, так и клеточного иммунитета /4, 5/. Результаты исследований, проведенных до настоящего времени, во многом противоречивы. Мало разработаны вопросы о специфичности определенных иммунологических расстройств для больных шизофренией и алкоголизмом среди других психических заболеваний и связь этих расстройств с клиническими проявлениями болезни.

Надо отметить, что несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению гуморального иммунитета у больных нервно-психическими заболеваниями, до сих пор относительно мало разработаны механизмы гиперчувствительности замедленного типа. В связи с этим большой интерес представляют исследования лимфоцитов периферической крови психически больных в долгоживущих культурах при стимуляции их разными ми-

тогенами. Доказано, что фитогемагглютинин (ФГА) стимулирует только популяции Т-лимфоцитов /9/. Результаты исследования ФГА-реактивности лимфоцитов дают представление о состоянии клеточного иммунитета у обследуемых больных.

Материал и методика

Учитывая актуальность проблем, касающихся реактивности лимфоцитов больных нервно-психическими заболеваниями на стимуляцию ФГА, мы определили ФГА-реактивность лимфоцитов у 136 больных шизофренией, 37 — алкогольными психозами, 32 — неврозами и у 39 здоровых лиц (табл. I). Выделение и культивирование лейкоцитов в течение 72 часов проводили по общепринятым методикам. Для определения бласттрансформации лимфоцитов за 18 часов до окончания культивирования к культурам добавляли радиоактивный H^3 -тимидин и определяли количество поглощенного изотопа при помощи сцинтилляционного подсчета.

Результаты исследования

Выяснилось, что интенсивность синтеза ДНК в ФГА-стимулированных лимфоцитах у больных шизофренией и алкоголизмом достоверно ниже по сравнению со здоровыми донорами (табл. I). В результате синтеза ДНК в нестимулированных культурах у психически больных и здоровых лиц, а также в величинах ФГА-реактивности лимфоцитов между отдельными диагностическими группами психически больных достоверных различий не выявилось. У 105 больных шизофренией (77%) и у 32 больных алкогольными психозами (86%) интенсивность синтеза ДНК в ФГА-стимулированных лимфоцитах оказалась меньше, чем средняя величина у здоровых лиц. Ответ лимфоцитов больных шизофренией достоверно отрицательно связан с длительностью заболевания (табл. I). ФГА-реактивность лимфоцитов становится меньше только у больных, длительность заболевания которых превышает 10 лет. На начальных этапах болезни (до I года) и у больных с длительностью заболевания от 2 до 10 лет ответ лимфоцитов на ФГА удерживается на одинаковом уровне. У больных шизофренией имеется достоверная связь между ответом лимфоцитов на ФГА и употреблением алкоголя (табл. I). У больных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем, ответ

Таблица I

Интенсивность синтеза ДНК в долгоживущих культурах
лимфоцитов периферической крови

Исследованные группы			Число исследо- ванных лиц	Синтез ДНК в не- стимули- рованных культурах лимфоци- тов (имп/мин)	Синтез ДНК в ФГА-сти- мулирован- ных лимфо- цитах (имп/мин.10 ³)
I			2	3	4
Здоровые доноры			99	608±44	104,9±4,7
Больные шизофренией			136	662±54	74,2±3,9 ^x
Больные алкоголизмом			37	741±97	63,9±7,0 ^x
Больные неврозами			32	787±146	81,7±6,5
Больные шизофренией	длитель- ность анамнеза	до I	18	854±202	76,4±8,9
		2--10	71	601±85	81,4±5,3
	(лет)	больше 10	47	680±120 ^{xx}	62,2±6,7 ^{xx}
	употребле- ние алко-	нет	92	633±71	76,9±4,6
	голя	мало	28	650±87	69,7±8,8
	оценка	умеренно	16	850±185 ^{xx}	67,0±13,0 ^{xx}
	психичес-	0	46	678±64	76,8±7,2
	кого сос-	0,5—1,5	36	598±72	70,6±6,8
	тояния	2,0—2,5	44	696±49	79,2±8,1
Больные алкоголизмом		3,0—3,5	10	669±251	51,2±22,4
	длитель- ность зло-	2--16	18	649±130	79,1±13,5
	употребле- ния алко-	17--49	19	828±165	49,7±5,3
	голем (лет)				
	оценка пси- хического состояния	0	8	788±253	95,7±26,9
Больные неврозами		0,5—4,0	29	728±120	55,2±6,5
	длитель- ность за- болевания (лет)	до I	14	786±154	75,8±8,5
		I--23	18	788±131	88,3±7,3
	употребле- ние алко-	нет	26	734±135	83,9±7,4
	голя	умеренно	6	1017±532	72,1±18,0 ^{xx}

Продолжение таблицы I

I	2	3	4
оценка психического состояния	0—2 2,5—4	12 20	1270±240 497±118 ^{xx}
			98,5±9,8 71,6±7,9 ^{xx}

x — различие, достоверное по сравнению со здоровыми донорами при $p < 0,001$

xx — статистически достоверная корреляция

лимфоцитов на ФГА снижен и равен ФГА-реактивности лимфоцитов больных алкогольными психозами (соответственно, 67,0 и 63,9 имп/мин $\times 10^3$).

О прямом или опосредованном повреждающем действии алкоголя на Т-лимфоциты говорят также наши результаты, полученные при изучении интенсивности синтеза ДНК в ФГА-стимулированных культурах лимфоцитов больных невротизмом в зависимости от длительности злоупотребления алкоголем. В связи с этим надо отметить, что наименьшей интенсивностью синтеза ДНК среди исследованных нами нозологических групп психически больных обладают лимфоциты больных алкогольными психозами. Для выяснения решающего фактора, угнетающего ФГА-реактивность лимфоцитов больных алкоголизмом, нами был проведен ряд клинико-биологических сопоставлений. Выяснилось, что лимфоциты больных, длительное время злоупотребляющих алкоголем, реагируют слабее на стимуляцию (табл. 2). Интересно заметить, что у больных алкогольными психозами, симптомы психоза которых ко времени взятия крови еще не прошли и в частности у больных, психическое состояние которых было оценено в 0 баллов, ФГА-реактивность лимфоцитов достоверно больше, чем у больных в более лучшем психическом состоянии ($p < 0,025$). В то же время интенсивность синтеза ДНК лимфоцитов больных в более тяжелом состоянии достоверно не отличается от соответствующего значения у здоровых лиц. Это обстоятельство можно объяснить или тем, что для возникновения психоза требуется довольно высокий уровень реактивности Т-клеточного синтеза, или тем, что в условиях психоза активно мобилизируются защитные силы организма.

Для более детального исследования этого вопроса боль-

ние в различной тяжести состояния были распределены по длительности заболевания на две группы (табл. 2А). Как видим, у больных алкогольными психозами, которые во время опыта пребывают в тяжелом состоянии, ФГА-реактивность лимфоцитов связана с длительностью злоупотребления алкоголем. У больных, длительность заболевания которых короче, средняя величина ФГА-реактивности лимфоцитов заметно больше, чем средняя величина группы больных в целом, и даже больше, чем соответствующая величина здоровых лиц. При лучшем психическом состоянии больных такая закономерность теряется. Так, у больных, тяжесть состояния которых при опыте оценена 3—4 баллами, средние величины ФГА-реактивности лимфоцитов в группах с большой или малой длительностью заболевания не различаются. При недлительном заболевании ФГА-реактивность лимфоцитов заметно больше у больных, находящихся в более тяжелом состоянии (табл. 2Б). При длительном заболевании величины ФГА-реактивности лимфоцитов не зависят от тяжести состояния больных.

Таким образом, ФГА-реактивность лимфоцитов больных алкогольными психозами зависит от совместного воздействия фактора длительности и фактора тяжести заболевания. Учитывая действие обоих факторов видим, что ФГА-реактивность лимфоцитов повышена только у больных с малой длительностью заболевания, которые находятся в тяжелом психическом состоянии. В других подгруппах больных результаты совпадают со средней величиной группы алкогольного психоза в целом.

Видимо, при малой длительности заболевания организм больных меньше поражен алкоголем и, будучи в тяжелом психическом состоянии, может мобилизовать свои защитные силы и компенсаторные механизмы. У больных, длительность заболевания которых больше и состояние лучше, такой мобилизации не возникает. Можно предполагать, что в первом случае это невозможно, а во втором не нужно.

По нашим результатам, употребление алкоголя имеет прямую связь с увеличением синтеза ДНК в нестимулированных культурах лимфоцитов больных шизофренией и неврозами (табл. I). Такой феномен спонтанной бласттрансформации лимфоцитов указывает на существование среди лимфоцитов больных шизофренией клеточных популяций, сенсibilизированных к определенным антигенам. Эти данные интересно сопоставить с результатами Г.Д. Забродина /2/, согласно которым у боль-

Таблица 2

Связи между ФГА-реактивностью лимфоцитов, оценкой состояния и длительностью заболевания у
больных алкогольными психозами

А.

Оценка состояния (в баллах)	0		1 -- 2		3 -- 4	
Длительность заболевания (лет)	до 16	больше 16	до 16	больше 16	до 16	больше 16
Число исследованных	4	4	7	7	6	9
Интенсивность синтеза ДНК (имп/мин $\cdot 10^3$)	130,7 \pm 73,8	60,6 \pm 32,7	69,3 \pm 32,1	48,2 \pm 19,3	50,8 \pm 18,7	52,7 \pm 20,5

Б.

Длительность заболевания (лет)	2 -- 16		17 -- 49	
Оценка состояния (в баллах)	0 -- 1	2 -- 3	0 -- 1	2 -- 3
Число исследованных	9	9	10	9
Интенсивность синтеза ДНК	103,7 \pm 44,1	53,7 \pm 18,9	49,6 \pm 16,1	49,7 \pm 20,5

ных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем, было больше положительных кожно-аллергических реакций к мозговым антигенам по сравнению с остальными больными.

По нашим результатам, длительная алкогольная интоксикация вызывает снижение функциональных свойств Т-лимфоцитарной системы психически больных. Действие алкоголя также коррелирует с уровнем сенсибилизации лимфоцитов тех же больных. Следовательно, снижение функции Т-клеток может вызывать ослабление контроля над В-лимфоцитами, вследствие чего в организме этих больных могут развиваться аутоиммунные процессы.

Заключение

На основе вышеизложенного выясняется, что не только низкие средние групповые величины ответа лимфоцитов на стимуляцию ФГА у разных нозологических групп больных, но и некоторые однонаправленные изменения в синтезе ДНК лимфоцитами при проведении клинико-биологических корреляций указывают на неспецифичность пониженной ФГА-реактивности к какому-либо отдельному психическому заболеванию. Некоторые клинические признаки, как наследственная отягощенность, пол, соматические болезни в анамнезе не имеют связи с изменениями в ФГА-реактивности лимфоцитов ни в одной из исследованных групп больных. В то же время каждая нозологическая группа в отдельности имеет много клинических признаков, которые связаны или не связаны с изменениями в ФГА-реактивности лимфоцитов. По нашим данным, из множества исследованных клинических параметров, коррелирующих с понижением ФГА-реактивностью лимфоцитов больных с разными психическими заболеваниями, являются основными такие факторы, как длительность заболевания, тяжесть психического состояния при опыте и употребление алкоголя.

До сих пор остается невыясненной причина сниженной ФГА-реактивности лимфоцитов больных шизофренией и алкоголизмом. Не решен вопрос о том, обусловлен ли этот феномен уменьшением в периферической крови больных популяции Т-лимфоцитов или дефектом функциональных свойств этих клеток. Важность решения этих проблем зависит от роли, которую должны сыграть тимус и тимусзависимые лимфоциты в иммунологических механизмах организма.

Таблица 2

Динамика показателей поликардиограммы, реоэнцефалограммы и лабораторных данных у больных алкоголизмом под влиянием курса лечения психотропными средствами

	Плацебо № - 15		Тестостерон № - 15		Дисульфiram № - 15		Метамизил № - 15		Этаперазин № - 15	
	до курса	после лечения	до курса	после лечения	до курса	после лечения	до курса	после лечения	до курса	после лечения
	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ	M ± σ
T (MC)	101±14	99±12	104±14	106±17	104±3,5	106±3,1	98±15	100±10	105±18	105±18
IC	39±16	31±13	36±11	37±12	39±4,0	38±3,3	36±14	40±14	35±14	41±16
E	244±22	261±20	251±28	258±25	246±3,1	241±3,1	244±23	248±23	249±20	251±20
Sm	283±28	293±22	287±34	294±26	282±5,4	279±5,1	281±20	288±24	284±19	290±20
SSI(%)						88±0,9	87,1±4,5	86±4,6	87,5±4,8	86,5±4,8
MPI (%)						30±0,4	28,6±2,9	28,9±2,8	28,3±3,1	29,5±4,5
ASI	1,30±0,91	1,04±0,46	1,12±0,30	0,85±0,34	0,98±0,30	0,06±0,46	0,71±0,20	0,82±0,26	0,89±0,21	0,75±0,25
Verex	7,92±4,4	8,18±4,2	5,89±3,69	5,35±3,18	5,90±3,7	5,92±3,12	4,79±280	5,68±2,57	7,08±4,15	6,07±3,16
Общий белок г%	8,18±0,48	8,05±0,36	8,21±0,41	8,03±0,69	-	-	8,80±0,48	8,41±0,50	7,92±0,47	7,70±0,52
Альбумины г%	4,87±0,39	4,77±0,34	4,93±0,32	4,67±0,31*	-	-	4,54±0,41	4,89±0,40*	4,66±0,39	4,62±0,42
Глобулины г%	3,31±0,30	3,27±0,21	3,28±0,36	3,36±0,40	-	-	3,46±0,30	3,52±0,39	3,25±0,40	3,08±0,30
α ₁ -глобу- лины г%	0,33±0,07	0,34±0,08	0,36±0,06	0,35±0,05	-	-	0,47±0,07	0,42±0,08	0,40±0,08	0,39±0,05
α ₂ -глобу- лины г%	0,69±0,07	0,73±0,10	0,73±0,11	0,76±0,15	-	-	0,75±0,09	0,81±0,13	0,75±0,10	0,65±0,07*
β-глобу- лины г%	0,88±0,08	0,85±0,12	0,90±0,09	0,89±0,13	-	-	0,90±0,15	0,92±0,15	0,85±0,12	0,80±0,10
γ-глобу- лины г%	1,40±0,23	1,36±0,18	1,30±0,24	1,37±0,25	-	-	1,33±0,25	1,38±0,26	1,26±0,26	1,21±0,25

Примечание: * обозначает достоверность (P < 0,05) по сравнению с исходной величиной до курса лечения

Литература

1. Глебов В.С. О клинико-иммунологических корреляциях в период развития терапевтических ремиссий при непрерывно текущих формах шизофрении. Ж. невропатол. и психиатр., 1978, 8, II9I—II95.
2. Забродин Г.Д. Особенности кожной чувствительности к белкам мозга у больных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем. — В сб.: Проблемы клиники, судебно-психиатрической экспертизы, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., 1964, 15, 3, 96—106.
3. Исмаилов Н.В. Некоторые иммунохимические свойства белков сыворотки крови и их значение в патогенезе шизофрении. — В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний. М., 1974, 145—148.
4. Кузнецова Н.И. Особенности спонтанного розеткообразования лимфоцитами крови у больных алкоголизмом. — В сб.: Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. М., 1976, 47—49.
5. Кузнецова Н.И., Семенов С.Ф. Обнаружение антител к мозгу в сыворотке больных нервно психическими заболеваниями. Ж. невропатол. и психиатр., 1961, 6, 869—874.
6. Назаров К.Н. О специфических антигенах головного мозга и аутоенсибилизации к ним при ряде психических заболеваний. Ж. невропатол. и психиатр., 1962, 8, 1211—1218.
7. Попова Н.Н. Исследование аутоантигенов мозга в сыворотке крови больных шизофренией. Ж. невропатол. и психиатр., 1976, 4, 543—549.
8. Солнцева Е.И., Фактор М.И. Нейротропная активность гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови больных шизофренией. Ж. невропатол. и психиатр., 1976, 7, 1067—1070.
9. Han, T., Minowada, J., Subramanian, S., Sinks, L. F. Human thymus cells: blastogenic response to mitogens, antigens and allogenic cells. — Immunology, 1976, 31, 519—525.

IMMUNOREACTIVITY AND AUTOIMMUNE MECHANISMS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, ALCOHOLISM AND NEUROSIS

L. Toomaspoeg

S u m m a r y

Peripheral blood lymphocyte stimulation with PHA-P was studied in 136 patients with schizophrenia, 37 with alcoholism, 32 with neurosis and compared with the lymphocyte response of normal individuals. It was established that the lymphocyte response to stimulation in schizophrenic and alcoholic patients was significantly less than in cultures of normal donors. A significant negative correlation was demonstrated between the DNA synthesis in the stimulated lymphocytes of schizophrenic patients and the duration of the disease. The studies showed a significantly less lymphocyte response to stimulation and an elevated DNA synthesis in the control cultures in schizophrenic and neurotic patients using frequently alcohol. It is concluded that the using of alcohol causes the impairment of the function of T-lymphocytes in psychiatric patients in consequence of what may weaken the control over B-lymphocytes and develop autoimmune processes.

О Г Л А В Л Е Н И Е

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Алликметс Л.Х., Марковский А.М., Нурк А.М. Действие холин- и ГАМК-ергических веществ на синдром гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, вызванный нейролептиками	3
2. Васар Э.Э., Ряго Л.К. Поведенческие эффекты апоморфина — нейрофармакологический анализ их механизмов	14
3. Марковская Т.А. Психотропная активность в ряду производных альфа-пирролидона	23
4. Карелсон Э.Й., Тяхеппид Л.Я. Нейролептики и АТ-разные системы мозга	33
5. Оттер М.Я. Физиологические колебания содержания моноаминов в мозге лабораторных животных и их связь с действием нейролептиков.....	41
6. Ряго Л.К., Марковский А.М. Влияние антагонистов ГАМК-ергической и опиатной системы на эффекты фенбута	50
7. Приссон С.М., Алликметс Л.Х. Изменение чувствительности дофаминовых рецепторов тонкой кишки крыс при хроническом введении нейролептиков	57

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8. Адамсоо А.М., Васар Э.Э. Действие апоморфина у больных шизофренией	65
9. Васар В.Э., Васар Х.Р., Мехилане Л.С. Эффективность хлористого аммония при лечении больных неврозами.....	73
10. Вярэ Х.Я., Сибуль Х.Э. Роль психофармакотерапии в комплексе лечения больных алкоголизмом.....	81
II. Лийвамяги Ю.А. Действие однократной дозы циклодола на клиническое состояние и ВЭД больных параноидной шизофренией на фоне нейролептической терапии.....	87
12. Мехилане Л.С. Клинико-физиологическая характеристика фармакотерапии тревоги и страха больных неврозами...	94

13. Нурманд Л.Б., Саарма Ю.М., Мехилане Л.С. Особенности фармакокинетических способностей больных шизофренией и эффективность психофармакотерапии.....	I05
14. Саарма М.М. Клинико-физиологическая характеристика структуры действия антидепрессантов в лечении депрессивных состояний.....	II3
15. Саарма Ю.М. Клинико-физиологическая характеристика эффективности некоторых нейролептиков в лечении больных шизофренией.....	II9
16. Тоомаспозг Л.Д. Иммунореактивность и аутоиммунные механизмы у больных шизофренией, алкоголизмом и неврозами.....	I27

CONTENTS

1. Allikmets, L.H., Zharkovsky, A.M., Nurk, A.M. The effect of cholin- and GABA-ergic compounds on the neuroleptic withdrawal elicited hypersensitivity of dopamine receptors.	3
2. Vasar, E.E., Rágo, L.K. Behavioural effects of apomorphine-neuropharmacological analysis of their mechanisms.	14
3. Zharkovskaya, T.A. The psychotropic activity of alfa-pyrrolidone derivatives	23
4. Karelson, E.J., Tähpöld, L.J. Neuroleptics and the brain ATPase systems	33
5. Otter, M. The connection of physiological changes in monoamine levels in the brain of laboratory animals and the efficiency of neuroleptics	41
6. Rágo, L.K., Zharkovsky, A.M. The Influence of GABA- and Opiate Antagonists on the Effects of Fenibut	50
7. Jürisson, S.M., Allikmets, L.H. Changes in dopamine receptor sensitivity of the jejunum smooth muscle after chronic administration of neuroleptics in the rat ...	57
8. Adamsco, A., Vasar, E. Effect of Apomorphine in Schizophrenic Patients	65
9. Vasar, V., Vasar, H., Mehilane, L. The effectiveness of ammonium chloride treatment in patients with neurosis.	73
10. Väre, H.J., Sibul, H.E. Psychopharmacotherapy in complex treatment of patients with chronic alcoholism	81
11. Liivamägi, J. The influence of a single dose of cyclodol (artan) upon the higher nervous activity and clinical state of paranoid schizophrenics	87
12. Mehilane, L. The clinical-neurophysiological characteristics of pharmacotherapy in neurotic patients with anxiety and fear	94
13. Nurmand, L., Saarma, J., Mehilane, L. Pharmacokinetic ability and effectiveness of psychopharmacotherapy in patients with schizophrenia	105

14. Saarna, M. Clinicophysiological Characteristics of the Structure of the Action of Antidepressants in Treatment of Depressive States 113
15. Saarna, J. Clinical-physiological characteristics of the effectivity of some neuroleptics in the treatment of schizophrenic patients 119
16. Toomaspoeg, L. Immunoreactivity and autoimmune mechanisms in patients with schizophrenia, alcoholism and neurosis 127